

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

567  
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Claude, Paul, Edmond PECHERY**

Né le 29 Juillet 1931, à Melun (Seine-et-Marne)

*Présenté et soutenu publiquement le*

196

**Contribution à l'étude de l'hyposidérémie  
au cours des cancers bronchopulmonaires primitifs  
et secondaires**

Président : M. BARIETY, Professeur

IMPRIMERIE  
R. FOULON & C<sup>ie</sup>  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
PARIS — 1962



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Nom du Candidat : PECHERY

Prénoms : CLAUDE, PAUL, EDMOND

---

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PECHERY (CLAUDE, PAUL, EDMOND) — Contribution à l'étude de l'hyposidérémie au cours des cancers bronchopulmonaires primitifs et secondaires. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 63 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N° .....).

PECHERY (CLAUDE, PAUL, EDMOND) — Contribution à l'étude de l'hyposidérémie au cours des cancers bronchopulmonaires primitifs et secondaires. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 63 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N° .....).

PECHERY (CLAUDE, PAUL, EDMOND) — Contribution à l'étude de l'hyposidérémie au cours des cancers bronchopulmonaires primitifs et secondaires. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 63 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N° .....).

PECHERY (CLAUDE, PAUL, EDMOND) — Contribution à l'étude de l'hyposidérémie au cours des cancers bronchopulmonaires primitifs et secondaires. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 63 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N° .....).



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Claude, Paul, Edmond PECHERY**

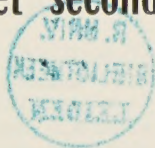
Né le 29 Juillet 1931, à Melun (Seine-et-Marne)

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

196

**Contribution à l'étude de l'hyposidérémie  
au cours des cancers bronchopulmonaires primitifs  
et secondaires**



---

Président : M. BARIETY, Professeur

---

IMPRIMERIE  
R. FOULON & C<sup>ie</sup>  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
PARIS — 1962

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1<sup>er</sup> ASSESSEUR : Jean VERNE — 2<sup>e</sup> ASSESSEUR : Gaston CORDIER

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

|                                                           |                              |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|
| Anatomie .. .. .                                          | DELMAS (A.)                  |
| Anatomie pathologique .. .. .                             | DELARUE (J.)                 |
| Anesthésiologie .. .. .                                   | BAUMANN (J.)                 |
| Biochimie médicale .. .. .                                | JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.) |
| Biologie appliquée à l'Éducat. phys. et aux Sports        | CHAILLEY-BERT (P.)           |
| Biologie médicale .. .. .                                 | FAUVERT (R.)                 |
| Cancérologie médicale et sociale .. .. .                  | BERNARD (J.)                 |
| Embryologie .. .. .                                       | GIROUD (A.)                  |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) | N...                         |
| Histologie .. .. .                                        | VERNE (J.)                   |
| Hygiène et médecine préventive .. .. .                    | JOANNON (P.)                 |
| Médecine du Travail .. .. .                               | DESOILLE (H.)                |
| Médecine légale .. .. .                                   | PIEDELÈVRE (R.)              |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) .. .. .        | FASQUELLE (R.)               |
| Parasitologie .. .. .                                     | GALLIARD (H.)                |
| Pathologie chirurgicale .. .. .                           | HUGUIER (J.)                 |
| Pathologie exotique .. .. .                               | LAVIER (G.)                  |
| Pathologie expérimentale et comparée .. .. .              | MERKLEN (F.-P.)              |
| Pathologie médicale .. .. .                               | MILLIEZ (P.)                 |
| Pathologie respiratoire .. .. .                           | TURIAF (J.)                  |
| Pathologie et thérapeutique générales .. .. .             | BOUDIN (G.)                  |
| Pharmacologie .. .. .                                     | CHEYMOL (J.)                 |
| Physiologie .. .. .                                       | BINET (L.), BARGETON (D.)    |
| Physiologie et pathologie obstétricale .. .. .            | LEPAGE (F.)                  |
| Physique médicale .. .. .                                 | DOGNON (A.), DJOURNO (A.)    |
| Radiologie médicale .. .. .                               | DESGREZ (H.)                 |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..      | N...                         |
| Thérapeutique .. .. .                                     | CONTE (M.)                   |



#### b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

|                                        |                               |
|----------------------------------------|-------------------------------|
| Biochimie médicale .. .. .             | DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale .. .. .              | BOURLIÈRE (F.)                |
| Embryologie .. .. .                    | TÜCHMANN (H.)                 |
| Hygiène et médecine préventive .. .. . | DEPARIS (M.)                  |
| Parasitologie .. .. .                  | BRUMPT (L.C.)                 |
| Pathologie chirurgicale .. .. .        | LAURENCE (G.)                 |
| Pharmacologie .. .. .                  | LÉVY (Mlle J.)                |
| Physiologie .. .. .                    | PARROT (J.)                   |
| Physique médicale .. .. .              | KELLERSHOHN (L.)              |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

|                                                                                                             |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) .. ..                                                         | REDON (H.)                 |
| Clinique cardiologique (Broussais) . . . . .                                                                | MOUQUIN (M.)               |
| Cliniques chirurgicales :                                                                                   |                            |
| <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)         |                            |
| — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)       |                            |
| — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).                                                                             |                            |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . .                                 | FÈVRE (M.)                 |
| Clinique chirur. orthopédique et réparat. (Cochin)                                                          | MERLE D'AUBIGNÉ (R.)       |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..                                                      | GAUDART D'ALLAINES (F. DE) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..                                                        | MATHEY (J.)                |
| Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . .                                                                 | DECOURT (J.)               |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .                                                          | LAMY (M.)                  |
| Clinique gynécologique (Broca) . . . . .                                                                    | FUNCK-BRENTANO (P.)        |
| Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)                                                      | DEGOS (R.)                 |
| Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)                                                         | CATHALA (J.)               |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .                                                       | MOLLARET (P.)              |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) . . . . .                                    | DELAY (J.)                 |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . .                                                           | HAMBURGER (J.)             |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . .                                                           | MARCHAL (G.)               |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)                                                      | CASTAIGNE (P.)             |
| Cliniques médicales :                                                                                       |                            |
| <i>Boucicaut</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) :   |                            |
| <i>BROUET</i> (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : |                            |
| <i>DREYFUS</i> (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).                                                |                            |
| Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) . . . . .                             | DEBRAY (C.)                |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . .                                                           | GENNES (L. DE)             |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . .             | DEROT (M.)                 |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . .                                                               | DAVID (M.)                 |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . .                                                               | GARCIN (R.)                |
| Cliniques obstétricales :                                                                                   |                            |
| <i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).                                   |                            |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .                                                       | VARANGOT (J.)              |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . .                                                             | RENARD (G.)                |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..                                                         | AUBRY (M.)                 |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . . . . .                                  | LELONG (M.)                |
| Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . .                                                         | MARIE (J.)                 |
| Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec) . . .                                                            | BERNARD (E.)               |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .                                                     | MICHAUX (L.)               |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)                                                       | COSTE (F.)                 |
| Clinique stomatologique (Pitié) . . . . .                                                                   | DECHAUME (M.)              |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . .                                                         | ROUX (M.)                  |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .                                                         | LEMAIRE (A.)               |
| Clinique toxicologique . . . . .                                                                            | GAULTIER (M.)              |
| Clinique traumatologique . . . . .                                                                          | PADOVANI (P.)              |
| Séméiologie médicale . . . . .                                                                              | DOMART (A.)                |
| Séméiologie et clinique chirurgicales . . . . .                                                             | POILLEUX (F.)              |
| Clinique urologique (Necker) . . . . .                                                                      | COUVELAIRE (R.)            |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)                                                      | TURPIN (R.)                |

### b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

|                    |                                              |
|--------------------|----------------------------------------------|
| Médecine . . . . . | BOUR (H.), LHERMITTE (F.),<br>PEQUIGNOT (H.) |
|--------------------|----------------------------------------------|

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

### Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);  
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

### Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.); BUSSET (F.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.* ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

### Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

### Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);  
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

### Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JÉROME (H.).

### Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

### Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);  
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

### Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

### Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

### Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

### Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ;  
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

### Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

### Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLANCHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);  
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

### Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

### Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ;  
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

### Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

### Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

### Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);  
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);  
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

### Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);  
SARAUX (H.).

### Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

### Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

### Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

### Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);  
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);  
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);  
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.);  
GARBAY (M.); GARNIER (H.);  
GAUDART D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.);  
LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);  
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.);  
PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);  
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

### Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

### Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.);  
BOVIN (P.); CROSNIER (J.);  
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAURICE (J.);  
MIKOL (Cl.); RICHEL (G.).

### Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.);  
BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);  
BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.);  
CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);  
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURRY (C.);  
ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);  
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.);  
HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.);  
LESOBRE (R.); MACREZ (C.);  
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);  
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

### Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);  
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.);  
POLONOVSKI (C.); ROSIER (A.); VIALATTE (J.).

### Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

### Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);  
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* ;  
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

### Physique médicale :

MM.CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),  
*m. conf.*, *pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m. conf.* ;  
MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);  
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),  
*m. conf.*

Pneumo-phthisiologie :  
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);  
 RENAULT (P.).  
 Psychiatrie : M. PICHOT (P.).  
 Psychiatrie infantile :  
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);  
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).  
 Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :  
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),  
*m. conf. agr.*; M. GRELLET (M.).  
 Thérapeutique :  
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);  
 MARCHÉ (J.).  
 Urologie :  
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);  
 QUENU (L.).

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).  
 Clinique chirurgicale :  
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),  
*pr. s. ch.*; VERNE (J.-M.).  
 Clinique médicale :  
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);  
 THIEFFRY (S.).  
 Clinique obstétricale :  
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :  
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).  
 Clinique oto-rhino-laryngologique :  
 M. MADURO (R.).  
 Clinique pédiatrique et puériculture :  
 M. LAPLANE (R.).  
 Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).  
 Clinique urologique : M. KUSS (R.).

### IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*  
 Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

### V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)  
 Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)  
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque,  
 Conservateur du Musée d'Histoire de la  
 Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)  
 Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)  
 Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),  
 Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),  
 QUIÉVREUX (E.)

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



## A MA FEMME

*Compagne de tous les jours, dont l'aide morale, l'affection et la tendresse constituèrent le plus précieux encouragement.*

## A MA MÈRE

*En témoignage bien faible de ma profonde affection.*

## A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*A qui le destin n'a pas permis de voir l'achèvement de ce travail.*

## A MES ENFANTS

## A TOUS LES MIENS

## A MONSIEUR RENÉ LORY

*En témoignage de notre très vive reconnaissance pour les nombreux encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer tout au long de nos études médicales.*

## A MES AMIS

## CLAUDE ADOLPHE ET GEORGES OLIVE

*En gage de l'amitié qui nous lie depuis le début de nos études.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE BARIÉTY

Professeur de Clinique Médicale  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de l'Hôtel-Dieu  
Membre de l'Académie de Médecine  
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Avec l'expression de notre très profonde et respectueuse gratitude pour la confiance qu'il nous a témoignée en nous accueillant dans son service et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus vive et de notre plus fidèle attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CHEYMOL

Professeur de Pharmacologie  
à la Faculté de Médecine de Paris

Pharmacien de l'Hôtel-Dieu  
Membre de l'Académie de Médecine  
Officier de la Légion d'Honneur

*Sa sollicitude toute paternelle n'a cessé de nous entourer et de nous encourager au cours de ces études qu'il a choisies pour nous.*

*Il nous a puissamment aidé à les mener à bien grâce aux conseils éclairés et bienveillants qu'il nous a constamment prodigués depuis que nous avons été accueilli dans son laboratoire.*

*Qu'il veuille bien agréer le témoignage de notre gratitude émue et de notre inaltérable attachement.*

A NOS MAITRES  
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN LÉGER

Professeur de Clinique Chirurgicale  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Chirurgien de l'Hôpital Cochin  
Membre de l'Académie de Chirurgie  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression  
de notre vive reconnaissance pour l'accueil  
chaleureux qu'il nous a réservé dans son  
service à l'Hôpital Henri-Dunant.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES COURY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin des Hôpitaux de Paris  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En gage de notre vive reconnaissance  
pour les conseils judicieux qu'il nous a pro-  
digués avec sa bienveillance coutumière.*

*Puisse son amitié, qui nous honore, ne  
pas être déçue par ce modeste travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression  
de notre respectueux attachement et de  
notre déférente gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR OLIVIER MONOD

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver, nous permettant ainsi de réunir plusieurs des observations ayant servi à ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALFRED GAJDOS

*Qui a bien voulu nous aider de ses conseils.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT MILOCHEVITCH

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

*Nous lui devons une reconnaissance toute particulière pour nous avoir inspiré le sujet de ce travail et pour nous avoir si utilement guidé et conseillé tout au long de sa réalisation.*

*Qu'il veuille bien trouver également ici l'expression de notre vive amitié.*

## A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE J. QUÉNU

MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE R. MOREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERLE D'AUBIGNÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUET

MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS

MONSIEUR LE DOCTEUR SÉGUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

*Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.*

A NOS MAITRES  
DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

A MONSIEUR LE DOYEN GUILLAUME VALETTE

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui fut notre premier maître et dont  
l'exemple, les hautes qualités scientifiques  
et humaines ont été un élément déterminant  
dans notre vocation.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur de Pharmacie Galénique

à la Faculté de Pharmacie de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*En remerciement des conseils éclairés  
qu'il nous a donnés à la fin de nos études  
de pharmacie, conseils qui nous ont engagé  
à aborder la carrière médicale.*

*Puisse ce modeste travail constituer à ses  
yeux un gage de notre reconnaissance et de  
notre gratitude.*

## INTRODUCTION

---

Le retentissement humoral des cancers viscéraux a retenu l'attention de nombreux auteurs au cours de ces dernières années.

Ce retentissement humoral relève de processus multiples : la dégénérescence maligne d'un tissu peut exagérer sa fonction endocrine et aboutir à une libération de phosphatases acides en cas de localisation prostatique, de sérotonine dans les carcinoïdes du grêle, de corticoïdes dans une tumeur surrénale, de prolans dans une prolifération de tissu trophoblastique. A côté de ces troubles humoraux spécifiques d'un organe ou d'un tissu, on a étudié les modifications moins significatives de l'équilibre protidique et de la vitesse de sédimentation, qui peuvent constituer un argument de présomption de valeur pour le diagnostic d'un cancer viscéral.

Moins étudié est le retentissement des affections néoplasiques sur le métabolisme des oligo-éléments.

C'est surtout, en France, SCHAPIRA et DREYFUS, BARIÉTY et GAJDOS, et, à l'étranger, des auteurs de langue allemande (KEIDERLING et SCHARPF, HEMMELER, HEILMEYER et PLOETNER) qui ont abordé le métabolisme du fer, du cuivre et du cobalt au cours des affections néoplasiques.

Les modifications de la sidérémie au cours des cancers ont été signalées depuis plusieurs années. Ce travail se propose d'en étudier les modalités et le mécanisme.

Cet exposé comporte trois parties :

- 1° La PREMIÈRE PARTIE, physiologique, est une énumération des différentes fractions du pool ferrique, de leur localisation, de leur rôle.
- 2° La DEUXIÈME PARTIE, technique, est une étude critique de deux méthodes de dosage de la sidérémie et un rappel de l'importance des précautions à prendre pour faire un prélèvement dans de bonnes conditions.
- 3° La TROISIÈME PARTIE, enfin, est un exposé analytique des résultats et une ébauche d'interprétation pathogénique de l'hypo-sidérémie au cours des cancers broncho-pulmonaires.

## CHAPITRE I

### METABOLISME DU FER ETAT DU FER DANS L'ORGANISME

« L'importance biologique du fer, constituant universel de toutes les cellules et de tous les tissus, est connue de longue date, et l'utilisation des techniques modernes, au premier rang desquelles il faut citer l'emploi des isotopes radioactifs..., a permis de la préciser. »

Un organisme humain de 60 kg renferme environ 4 g de fer sous de multiples aspects. Ses nombreux rôles aux différents échelons du métabolisme intermédiaire font de lui un élément fondamental.

RÉPARTITION QUANTITATIVE DU FER  
DANS L'ORGANISME D'UN HOMME ADULTE \*

|                                 | <i>Fer total</i><br>(en mg) | <i>Pourcentage</i><br><i>du fer total</i> |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
| Hémoglobine .....               | 3.000                       | 70                                        |
| Myoglobine .....                | 150                         | 3,5                                       |
| Enzymes .....                   | 10                          | —                                         |
| Fer plasmatique .....           | 4                           | —                                         |
| Ferritine et hémosidérine ..... | 600                         | 14                                        |
| Fer musculaire non hémunique .. | 500                         | 12                                        |
|                                 | 4.300                       |                                           |

\* D'après Y. NAJEAN, revue *Le Sang*.

Au fer proprement intra-cellulaire, comprenant le fer chromo-protidique et le fer non hémunique, nous opposerons le fer extra-cellulaire, représenté essentiellement par le fer sérique, seule fraction accessible en fait à nos méthodes de dosage.

## LE FER INTRA-CELLULAIRE

Il comprend :

a) *Une portion fixe* représentée par les chromoprotéides : hémoglobine, myoglobine, cytochromes, catalase, peroxydase.

Le fer est solidement enchâssé dans ces molécules et existe dans chaque composé à un taux constant.

b) *Une portion variable*, qui renferme les différentes formes de réserve, de stockage. On appelle encore cette fraction, le fer non hémunique. A cette catégorie, appartiennent la ferritine, la ferrine et l'hémosidérine.

En l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de doser exactement ces différentes fractions chez le sujet vivant.

Si l'hémoglobine est la seule molécule facilement accessible à nos méthodes quantitatives, les autres corps ne se prêtent pratiquement pas à des dosages.

### 1) L'HEMOGLOBINE (P.M. : 68.000)

C'est le constituant essentiel des érythrocytes. La globine (P.M. : 66.000) est le support protéique spécifique, incolore, sur lequel viennent se fixer quatre groupements prosthétiques qui confèrent à la molécule sa teinte caractéristique. Le groupement prosthétique ou hème provient lui-même de l'union d'une molécule de protoporphyrine III avec un atome de fer ferreux.

Hexacoordinable (ou hexavalent), le fer est complexé par la molécule de la façon suivante :

1° Deux covalences l'unissent à l'azote de deux noyaux pyrroliques.

2° Deux électrovalences l'unissent à l'azote de deux autres noyaux pyrroliques situés dans le même plan.

3° Restent deux covalences dont :

- l'une peut le fixer à l'azote iminazolique de la globine ;
- l'autre, à l'oxygène suivant la réaction d'équilibre :



Cette réaction n'est possible que si le fer est bivalent. Trivalent, c'est-à-dire oxydé, le fer, lié au même groupement prosthétique, donne naissance à l'hématine, dont le chlorhydrate s'appelle hémine (importance en médecine légale). Vient-on à priver l'hémoglobine de

sa globine, on obtient non pas l'hème instable, mais l'hématine. A ce propos, signalons que les cristaux de Teichmann ne sont rien d'autre qu'une solution d'hémoglobine chauffée avec une solution d'acide acétique saturée par le chlorure de sodium.

En résumé :

Fer ferreux + protoporphyrine III  $\rightarrow$  HÈME

Fer ferrique + protoporphyrine III  $\rightarrow$  HÉMATINE  
et

HÈME + globine  $\rightarrow$  HÉMOGLOBINE, seule capable de fixer l'oxygène.

HÉMATINE + globine  $\rightarrow$  MÉTHÉMOGLOBINE.

L'hémoglobine renferme un taux remarquablement fixe de fer (0,335 g %), au point que l'on a jusqu'à ces dernières années, avant de disposer d'hémoglobine chimiquement pure, étalonné les photomètres pour doser l'hémoglobine, en faisant un dosage de fer hémoglobinique pour chaque sang de référence, d'où l'on déduisait ensuite la quantité d'hémoglobine.

L'organisme d'un sujet moyen renferme 2,30 g à 3 g de fer hémoglobinique.

L'hémoglobine est le transporteur d'oxygène du sang. Toute diminution de l'hémoglobine fonctionnelle circulante détermine une anoxie de type anémique, que l'hémoglobine soit diminuée du fait d'une spoliation hémorragique, ou en partie dégradée par l'oxyde de carbone ou une substance méthémoglobinisante...

Les anoxies anoxémiques avec chute de la pression partielle d'oxygène et du taux de saturation en oxygène de l'hémoglobine dans le sang artériel, s'accompagnent souvent d'une augmentation de l'hémoglobine circulante : c'est la polyglobulie anoxémique.

Rappelons aussi le potentiel enzymatique du pigment sanguin, base en biologie de la recherche du sang, démontré par la coloration que donne la benzidine en présence d'eau oxygénée et du pigment. Là encore le rôle du fer est patent et les porphyrines, qui, à ce stade de synthèse de l'hémoglobine, ne possèdent pas encore ce métal, ne donnent pas cette réaction peroxydante.

## 2) MYOGLOBINE (P.M. : 17.000)

C'est le constituant essentiel de la fibre musculaire.

Comme dans la précédente molécule, le fer y existe à raison d'un atome de fer bivalent par molécule. Son affinité pour l'oxygène est plus grande que celle de l'hémoglobine, mais moins marquée que celles des hémines cellulaires. D'où son rôle « d'intermédiaire en oxygène » entre l'hémoglobine des érythrocytes et les hémines cellulaires.

HEILMEYER signale que dans l'adynamie, les hyposidéroses graves, on observe une baisse de la myoglobine. Au contraire, l'hypoxémie chronique, l'altitude entraînent une augmentation importante de la myoglobine qui peut s'élever de 75 % au-dessus de la normale.

### 3) LE FER NON HÉMINIQUE MUSCULAIRE

Le fer non hémunique musculaire, ou « fer parenchymateux musculaire », ne représente pas une vraie forme de réserve : c'est la fraction qui reste après avoir soustrait le fer hémunique du fer total. Cette fraction peut elle-même être scindée en deux : une partie extractible par le pyrophosphate de sodium, et une qui ne l'est pas.

Le taux du fer non hémunique est fixe pour un groupe de muscles déterminés : il ne connaît de variations qu'en cas de dénervation : « Dans l'atrophie musculaire expérimentale du rat par section nerveuse, le taux du fer non hémunique musculaire augmente de façon considérable. »

Dans la poliomyélite, on note une augmentation constante mais de courte durée.

Son dosage permet la distinction entre atrophies myélopathiques et atrophies myopathiques.

### 4) LES DEPOTS DE FER

De très nombreux auteurs sont d'accord pour affirmer que rate, foie et moelle osseuse sont les organes les plus riches en fer.

En outre, l'expérimentation a permis de s'assurer qu'il s'agit bien de stockage : le fer est d'ailleurs utilisé pour l'hématopoïèse et, en cas de surcharge, il s'accumule précisément dans ces organes d'élection.

Les autres viscères, par contre, ne participent que de très loin aux variations en plus ou en moins du pool ferrique.

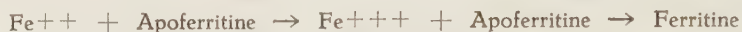
### FORMES DE STOCKAGE DU FER

Il est complexé par une protéine de poids moléculaire élevé, chimiquement plus proche des globulines que des albumines. Cette molécule renferme le fer à l'état ferrique dans la proportion de 20 % : c'est la FERRITINE.

Décrite pour la première fois en 1937 par LAUFBERGER, la ferritine possède la propriété remarquable de cristalliser dans les solutions saturées de sulfate de cadmium, propriété mise à profit pour son extraction.

Elle est constituée par un mélange de particules de poids moléculaire différent, comme en témoigne sa non-homogénéité à l'ultra-centrifugation. Par contre, elle s'est montrée homogène à l'électrophorèse.

Elle libère le fer plus difficilement *in vivo* qu'*in vitro* et la protéine, privée de son ion métallique, prend le nom d'apoferritine. Une action enzymatique semble présider à la formation du complexe fer-apoferritine selon la réaction :



La ferritine existe dans la rate, le foie, la moelle osseuse, le rein. Le sang n'en renferme pas à l'état normal.

Pour certains auteurs, elle pourrait y apparaître dans certaines circonstances pathologiques, notamment au cours de l'anoxie et du choc, dont elle expliquerait certains symptômes.

La ferritine n'est pas la seule forme de stockage. La « ferrine » et l'hémosidérine sont également des formes de réserve.

*Hémosidérine* : on la trouve dans les hématomes organisés, mais aussi dans la rate, le foie, le rein après médication martiale par voie intra-veineuse.

C'est bien une forme de réserve, car, après hémorragie ou hémolyse, l'hémosidérine disparaît en même temps que l'on assiste à une néoformation de globules rouges.

Si l'on ne connaît rien de sa formule chimique, on sait cependant l'identifier et la localiser grâce à l'histochimie : coloration en vert-bleu par le bleu de Turnbull ou le bleu de Prusse ; c'est la réaction de Perls. Par cette technique, on a montré la présence d'hémosidérine dans les cellules du système réticulo-endothélial du foie et de la rate.

On ne peut, à propos d'hémosidérine, passer sous silence le syndrome de Marchiafava-Micheli qui est la seule affection où il nous est donné de constater un accroissement de l'élimination urinaire du fer : c'est l'hémosidérinurie.

Enfin, il existe du fer stocké à l'état libre, mais les travaux actuels n'ont pas encore permis de connaître son importance.

## 5) LE FER CATALYTIQUE

Le fer entre dans la composition des cytochromes à raison d'un atome par molécule.

Polyvalent, on le retrouve sous ses deux formes, ferreuse et ferrique, qui correspondent respectivement à une forme réduite et à une forme oxydée : ce sont les deux états fonctionnels du métal.

Il en est de même pour le ferment respiratoire de Warburg, les peroxydases, les catalases... qui sont des chaînons dans les processus d'oxydo-réduction.

## LE FER EXTRA-CELLULAIRE

Il est essentiellement représenté par ce que l'on appelle le plus souvent « le fer sérique » et a été décrit pour la première fois en 1925 par FONTES et THIVOLLE. Le fer peut être dosé dans le plasma et dans le sérum. Cette distinction n'a pas grand intérêt sur le plan physiologique, car tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les dosages pratiqués à partir du sérum ou du plasma donnent les mêmes valeurs. Par contre, sur le plan technique, le dosage sur plasma permet un gain de temps appréciable.

L'étude du transport du fer retiendra maintenant notre attention ; l'absorption et le stockage seront envisagés ensuite et nous verrons combien les isotopes sont précieux pour préciser nos connaissances dans ce domaine.

La question essentielle est celle-ci : le fer sérique est-il vraiment le reflet du métabolisme du fer ? L'élément extra-cellulaire peut-il, par ses variations, nous donner une idée même approximative du mouvement du fer intra-cellulaire ? Autrement dit, à une hyposidérémie importante correspond-il une hyposidérose ? Les deux phénomènes sont-ils liés entre eux et dans quelle mesure ?

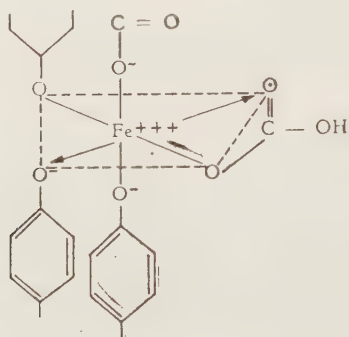
Le fer sérique, en valeur absolue, représente une infime partie du pool ferrique de l'homme, environ 2,5 à 3 mg chez un individu de 70 kg, soit à peu près la 2/1.000<sup>e</sup> partie du fer total.

C'est pourtant la fraction la plus étudiée dont les valeurs normales sont statistiquement chez l'homme de  $130 \pm 60 \mu\text{g} \%$ , les mêmes écarts avec  $10 \mu\text{g}$  en moins chez la femme.

### 1) MODE DE TRANSPORT

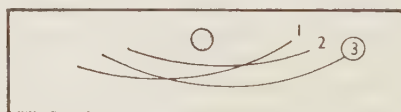
Le fer sérique n'est pas libre. Il circule à l'état de combinaison, de complexe avec une protéine appelée « sidérophiline », ou transferrine : c'est une  $\beta_1$ -globuline, décrite pour la première fois par LAURELL, de poids moléculaire 90.000, et qui existe dans le plasma au taux de 0,24 g %. La transferrine fixe le fer, le cuivre et le zinc, ces deux derniers métaux étant captés également par d'autres globulines. Le fer trivalent donne avec la sidérophiline une coloration rose. Dans

les mêmes conditions, le fer ferreux donne une teinte jaune. FRAENKEL-CONRAT représente ainsi la fixation du fer par une globuline spécifique, très proche de la sidérophiline, la conalbumine :

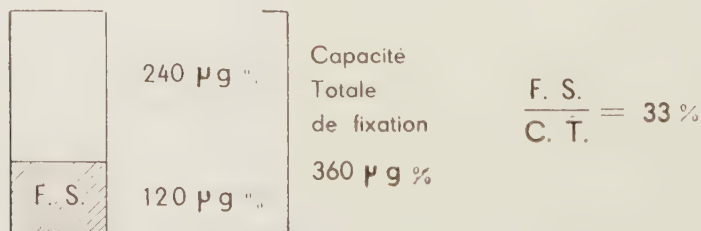


Mais on ne possède pas encore actuellement le schéma exact de la chélation du fer par la sidérophiline elle-même.

La sidérophiline a été obtenue chimiquement ; on l'isole actuellement par l'immuno-électrophorèse et, en utilisant l'immun-sérum n° 491 de l'Institut Pasteur, elle est identifiée au trait n° 3 parmi les  $\beta$ -globulines figurées ci-dessous :



Normalement, le fer ne sature qu'au tiers la sidérophiline présente, ce qu'exprime le schéma suivant :



## 2) METHODES D'EXPLORATION DU METABOLISME DU FER

On peut classer les différentes méthodes d'exploration du métabolisme du fer en trois grandes catégories :

- a) Méthodes cytologiques.
- b) Méthodes biochimiques.
- c) Méthodes isotopiques.

Pratiquement, de grosses difficultés surgissent dans l'application de certaines techniques, cependant irremplaçables et qui ont rendu les plus grands services : il faut alors s'assurer le concours d'un laboratoire hautement spécialisé dans ce genre d'examen.

a) LES MÉTHODES CYTOLOGIQUES, HISTOCHIMIQUES ont permis de faire un grand pas dans la localisation du fer : c'est la classique réaction de Pearls.

De très gros progrès ont été faits récemment grâce à la microscopie électronique : on a pu notamment étudier les grains de ferri-tine, suivre leur devenir dans la moelle.

b) LES MÉTHODES BIOCHIMIQUES : nous ne ferons que les citer ici ; ce sont les plus anciennes, les plus nombreuses et les mieux connues. Malheureusement, elles ne permettent qu'une étude « statique » de l'élément considéré, ce qui nécessite d'avoir simultanément recours aux éléments marqués.

c) LES ÉLÉMENTS MARQUÉS permettent seuls, en effet, « une étude dynamique et quantitative du métabolisme du fer ». Les isotopes utilisés sont le Fer 59 (période 47 jours) et le Fer 55 (période 4 ans).

De fait, les isotopes permettent :

- de doser avec précision la quantité absorbée ;
- de suivre la disparition du fer radioactif du plasma et sa réapparition dans les hématies circulantes ;
- de connaître les différentes localisations du métal dans l'organisme et de préciser ainsi les différentes étapes du métabolisme intermédiaire du fer.

Chez le chien, le fer se fixe préférentiellement dans le foie, pratiquement pas dans la rate. Une heure après injection intra-veineuse de fer radioactif, on retrouve l'élément marqué dans la proportion de 40 % dans le foie, après deux heures 61 %, et au quatrième jour 80 %.

On a, de même, montré que chez l'homme, c'est le foie qui fixe le plus de fer : la rate viendrait en seconde position.

Le fer provenant de la destruction des globules rouges est retrouvé sous forme de ferritine dans la rate.

De même, les isotopes ont montré que c'est principalement le fer splénique qui entre dans la composition de l'hémoglobine.

### 3) ABSORPTION

Contrairement aux autres éléments (chlore, sodium...) dont l'excès, absorbé au niveau de l'intestin, est ensuite éliminé par les différents émonctoires (urine, fèces, sueur), dans le cas du fer l'excrétion ne joue pratiquement aucun rôle. « C'est l'absorption qui règle le métabolisme. » Cette auto-régulation de l'absorption par le tube digestif constitue une particularité métabolique qui reste, à l'heure actuelle, inexpliquée.

Cette absorption est très difficile à apprécier car le fer sérique ne permet pas de la mesurer. Certes, à une ingestion de fer correspond une hypersidérémie, mais le fer, simultanément, s'échappe du plasma !

Seul un bilan général apporterait théoriquement la solution, mais sa réalisation présente de grandes difficultés.

Pratiquement, les isotopes montrent qu'après ingestion, le fer radioactif apparaît dans le sérum à partir de la trentième minute, atteint un maximum en quatre à cinq heures et revient à la normale en douze heures.

Cette courbe est fonction :

- de la dose (optimum : 4 mg/kg/jour) ;
- de l'ionisation ;
- de l'acidité gastrique, dont nous reparlerons ;
- enfin et surtout, du degré de saturation de l'organisme, problème sur lequel nous reviendrons.

Quoi qu'il en soit, le fer, pour être absorbable, doit être à l'état ferreux. C'est sous cette forme bivalente, en effet, que s'effectue le passage du fer de la lumière intestinale dans les cellules muqueuses. Là, oxydé, le fer ferrique se combine à une protéine, l'apoferritine, pour donner la ferritine suivant la réaction que nous avons vue page 22.

A ce stade, l'absorption cesserait à partir du moment où il y aurait équilibre entre fer plasmatique et fer apoferritique : c'est la théorie du « blocage muqueux », non admise par tout le monde. De nom-

breuses inconnues subsistent dans ce problème : seuls les facteurs susceptibles de modifier l'absorption semblent reconnus par tous les auteurs :

— *Les agents favorisants* sont : le calcium ionisé, la vitamine C, les pigments biliaires.

— *Les agents inhibiteurs* sont : les bases, les phosphates, l'hyper-sécrétion de mucus, les infections graves.

#### ROLES DE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE

C'est un facteur qui mérite une mention spéciale car, on en a beaucoup parlé et il semble, à la lumière des derniers travaux effectués avec des éléments marqués, qu'il faille réviser les conceptions des dernières années.

*Classiquement*, le fait expérimental invoqué est que les gastrectomisés absorbent incomplètement le fer de l'alimentation. L'insuffisance de la sécrétion gastrique a d'abord été rendue responsable de la mauvaise absorption. On a aussi incriminé la diminution de la surface d'absorption, due à l'amputation que constitue la gastrectomie.

*En fait*, nous savons que l'absorption a lieu en majeure partie dans le duodénum et dans les premières portions du jéjunum. Reste à déterminer le rôle de réducteur dévolu à l'acide chlorhydrique gastrique.

Des travaux récents (CHOU DHURY et J. WILLIAMS, 1959) ne contestent pas le fait expérimental et ne l'expliquent pas plus ; mais ils pallient l'insuffisance par adjonction de vitamine C au régime et ils ont montré que dans ces conditions l'absorption était identique chez l'individu gastrectomisé ou non.

Rappelons, enfin, que 10 à 15 % du fer alimentaire passe pour être absorbé, alors que le fer médicamenteux franchit la barrière intestinale dans une proportion beaucoup plus importante (jusqu'à 80 % de la dose administrée).

#### 4) ELIMINATION ET EMONCTOIRES

L'élimination du fer par les urines, les fèces ou la sueur est infime : on l'évalue à environ 100  $\mu\text{g}$ /24 h par les urines, 300  $\mu\text{g}$ /24 h par les fèces, 100  $\mu\text{g}$ /24 h par la sueur, et 200  $\mu\text{g}$  à 600  $\mu\text{g}$ /24 h par la desquamation, les ongles, les cheveux. Les pertes par menstruation sont minimales (environ 20 à 30 mg par mois, ce qui fait 1 mg par jour) et largement compensées par l'alimentation (environ

10 à 40 mg par jour). La différence de la sidérémie entre les deux sexes ne s'explique probablement pas par les hémorragies menstruelles. On invoque un mécanisme hormonal. En effet, le taux du fer chez l'enfant est le même dans les deux sexes. A la puberté, le fer sérique s'élève modérément chez la jeune fille, tandis qu'à la même période, chez le garçon, l'augmentation est beaucoup plus sensible.

Après castration artificielle ou naturelle chez la femme, on ne note aucune modification du taux du fer sérique. Chez le vieillard, au contraire, le même métabolite baisse et on observe une égalité de la sidérémie chez les personnes âgées. En conclusion, nous ne saurions trop insister sur cette particularité, tout à fait exceptionnelle, de la régulation de cet élément dont le métabolisme n'est pas soumis à l'excrétion mais dominé par l'absorption.

## 5) HYPO ET HYPERSIDEROSE

### a) LES HYPOSIDÉROSES

On désigne classiquement sous ce terme un syndrome caractérisé par une baisse globale du fer de l'organisme. Ce déficit en fer porte à la fois sur le fer de réserve, sur le fer circulant (fer sérique) et sur le fer fonctionnel (fer hémoglobinique). Ce syndrome se traduit :

- cliniquement, par de la pâleur, une grande asthénie... ;
- biologiquement, par une anémie hypochrome hyposidérémique.

La thérapeutique consiste en une médication martiale appropriée, en évitant des surdosages.

On sait que l'ingestion ou l'injection d'une quantité connue de fer bivalent n'entraîne pas l'hypersidérémie que la théorie prévoit par le calcul. Cette élévation du fer sérique est moins marquée et le taux plasmatique de fer connaît un plafond invariable pour un sujet donné correspondant au taux de saturation de sidérophiline. Le surplus est éliminé par les fèces.

Lorsqu'il y a surcharge, cliniquement apparaissent les nausées, vomissements, rougeur de la face...

LIKE, LAURELL et HEILINGER pensent que

« l'absorption intestinale de fer est sous la dépendance du coefficient de saturation de sidérophiline. Un besoin de fer (fatigue, grossesse) entraîne une hyposidérémie et une élévation du taux de transferrine, c'est-à-dire une chute du taux de saturation ».

Inversement, si les réserves de fer sont importantes, le coefficient de saturation s'élève et l'absorption se ralentit ou même s'arrête.

Le problème qui nous intéresse plus particulièrement est le cas où les réserves de fer étant importantes, la sidérémie est basse. C'est une fausse hyposidérose : le pool ferrique n'est pas modifié, seule la répartition de l'élément est profondément perturbée. On a une hyposidérémie sans hyposidérose.

#### b) LES HYPERSIDÉROSES. L'HÉMOCHROMATOSE

Vient-on à surcharger, par une médication martiale massive, l'organisme d'un animal d'expérience, on réalise à peu près ce qui est cliniquement et biologiquement connu chez l'homme sous le nom d'« hémochromatose », de « cirrhose bronzée ou de diabète bronzé ».

Il en est de même chez l'homme au cours de certaines anémies chroniques qui nécessitent des transfusions répétées de sang. On voit survenir de façon constante une hémochromatose secondaire.

Un même syndrome d'hypersidérose s'observe dans l'hémochromatose primitive, maladie idiopathique et familiale.

Cliniquement, le malade présente une teinte brune des téguments et, dans certains cas, un diabète que l'on attribue à l'imprégnation pancréatique par le fer, surtout lorsque cette dernière prédomine au niveau des îlots de Langerhans. Mais ceci ne s'observe qu'à la phase d'état et c'est « ce qui a incité Pierre MARIE à appeler cette maladie le diabète bronzé ». Macroscopiquement, le foie est brun et l'histologie montre une cirrhose hypertrophique. Le fer se dépose dans les cellules nobles du foie et dans les cellules de Kupfer sous forme d'hémosidérine. Le taux en fer de ce viscère peut alors atteindre 100 fois la valeur normale.

La sidérémie est constamment augmentée.

#### *Pathogénie :*

Une théorie (EPPINGER), selon laquelle l'accumulation de fer ne serait due qu'à une inhibition de l'élimination par la bile, ne doit pas être retenue.

VANNOTI et DELACHAUX pensent que le fer, après hémolyse physiologique, recueilli par les cellules de Kupfer, n'est pas transmis aux cellules nobles du foie, seules habilitées à le libérer pour les besoins de l'hématopoïèse. Les auteurs pensent que ce dysfonctionnement serait d'origine toxique.

Il y a donc une augmentation massive du fer total de l'organisme, et, cependant, persistance d'une absorption accrue : l'inflation en fer est le fait, non d'une absence d'excrétion, mais de l'élévation de la résorption.

Les preuves abondent d'ailleurs en faveur d'une déviation métabolique du fer :

— *Au point de vue de la résorption*, la méthode des bilans par le fer radioactif montre qu'elle est, chez le sujet normal, de 15 % du fer ingéré. Au contraire, chez le sujet atteint d'hémochromatose, elle s'élève à « 21,5 % après ingestion de 1 mg de fer par kg de poids ».

— *Au point de vue de l'utilisation*, nous retrouvons des différences semblables : le sujet normal utilise en moyenne 7 % du fer résorbé pour l'érythropoïèse. Chez le sujet atteint d'hémochromatose, 2 % seulement sont utilisés dans le même but, le reste concourant à accroître « l'imprégnation ». FINCH confirme le fait en injectant du fer radioactif par voie endoveineuse dont il ne retrouve pratiquement pas trace dans les hématies néoformées.

HEMMELER conclut en émettant une autre hypothèse : la maladie verrait son origine dans un dysfonctionnement testiculaire chez l'homme, et un hyperfonctionnement ovarien chez la femme.

---

## CHAPITRE II

### TRAVAUX PERSONNELS

---

Après un exposé succinct des différents principes de dosage, nous examinerons en détail les techniques utilisées et les modalités du prélèvement.

#### I. — PRINCIPE DES TECHNIQUES

Bien que le prélèvement soit inséparable du dosage, nous n'aborderons ce point capital qu'à la fin du chapitre.

Les techniques sont nombreuses mais, contrairement à l'opinion répandue selon laquelle une multitude de techniques signe l'insuffisance ou l'imprécision du dosage, on peut ici affirmer que toutes sont bonnes : leur pluralité, en effet, ne vise qu'à une économie de temps. Nous avons affaire à des variantes, certes nombreuses, plus qu'à des techniques différentes.

Trois principaux réactifs ont été utilisés depuis vingt-cinq ans :

- la phénantroline et ses dérivés ;
- le rhodanate ;
- la terpyridine.

##### 1) PHENANTROLINE (1937)

La méthode de référence reste sans conteste celle à l'orthophénantroline. A un certain pH, le fer donne avec les dérivés de la phénantroline un complexe jaune-orangé dont l'intensité varie en fonction de la concentration en métal.

— La technique originale de HEILMEYER et PLOETNER (1937) utilise l'orthophénantroline.

Le fer se lie à trois molécules de phénantroline à condition qu'il soit à l'état ferreux  $\text{Fe}^{++}$ , d'où l'importance du réducteur (hydro-sulfite, hydroquinone...).

— La technique à l' $\alpha$ - $\alpha'$ -dipyridile procède du même principe, mais le réactif, plus onéreux, a, en outre, une absorption moins favorable que le réactif précédent.

Dans les deux cas, la libération du fer est effectuée par l'acide chlorhydrique 5 N (cette concentration optima est à respecter, car un pH trop acide entraînerait une rétention ; mais insuffisamment abaissé, le pH ne permettrait pas une libération totale). La précipitation des protéines est assurée par l'acide trichloracétique.

## 2) RHODANATE (1940)

Un réactif différent est utilisé par MOORE et ses collaborateurs ; c'est le thiocyanate de potassium : les résultats de cette méthode sont tout à fait comparables à ceux obtenus avec les techniques précédentes.

L'inconvénient réside dans le fait qu'il faut effectuer une calcination en présence d'acide sulfurique. Après reprise par l'eau et ajustage à un volume déterminé, on procède sur une portion aliquote à la coloration par le rhodanate et à l'extraction du complexe coloré par l'alcool isoamylique. Une variante de cette technique a été proposée par BROCHNER, MORTENSEN et OLSEN.

## 3) TERPYRIDINE (1954)

C'est sans aucun doute la technique la plus séduisante et la plus rapide par sa simplicité, mais son exécution requiert un sérum (de préférence au plasma) rigoureusement limpide.

Il n'y a pas de défécation.

Après un contact du sérum avec le réactif au bain-marie à  $45^{\circ}$  pendant un temps déterminé, on apprécie à  $552 \text{ m}\mu$  la différence de teinte entre un tube témoin et le tube réaction.

## II. — TECHNIQUES UTILISÉES DANS CE TRAVAIL

Pour des raisons inhérentes aux conditions dans lesquelles nous devons travailler, notre choix s'est fixé sur des techniques d'inspiration classique, qui comportent une défécation, mais où la colo-

ration utilise un réactif donnant le complexe coloré plus intensément et plus rapidement : ce sont les techniques utilisant la bathophénantroline ou 4,7 diphényl-1-10 phénantroline.

Trois techniques ont été récemment proposées ; nous en avons essayé deux :

— La première est celle de HEILMEYER-PLOETNER, modifiée par Monsieur LEMONNIER, Pharmacien des Hôpitaux de Paris (*non publiée*) :

a) La défécation s'effectue à froid. Après addition au sérum d'acide chlorhydrique 6 N et un séjour en glacière de vingt minutes, on ajoute de l'acide trichloracétique, on laisse en contact cinq minutes et on centrifuge.

b) La coloration s'effectue en milieu tamponné par l'acétate de sodium et après addition d'hydroquinone, on colore par la bathophénantroline, que l'on ajoute à raison de 0,75 ml pour 10 ml de liqueur finale. On lit à 535 m $\mu$  après quatre-vingt-dix minutes.

— La seconde technique est celle de HENRY, modifiée par BESSON, publiée dans « Techniques modernes de laboratoire », est également simple et rapide :

a) La défécation consiste à ajouter dans des proportions connues de l'acide trichloracétique au sérum préalablement dilué, puis à chauffer à une température d'environ 65° pendant quinze minutes ; on obtient un défécât toujours limpide après une centrifugation de cinq minutes environ.

b) La coloration s'effectue en milieu réducteur (sulfate d'hydrazine) et tamponné (acétate d'ammonium) par addition de bathophénantroline (0,40 ml pour 5 ml de liqueur finale). La lecture s'effectue à 535 m $\mu$  vingt minutes après.

Le détail de ces deux techniques est donné pages 37 à 40.

#### REMARQUES

La rapidité de formation du complexe coloré représente l'atout majeur de ces techniques.

Alors qu'avec l'orthophénantroline il faut attendre vingt-quatre heures avant de procéder à la lecture, le complexe fer-bathophénantroline atteint son maximum de coloration presque instantanément et la lecture peut en être faite au bout de quatre-vingt-dix minutes dans la technique de LEMONNIER, de vingt minutes dans celle de FAUVERT et collaborateurs.

La technique de LEMONNIER présente le grand avantage d'une défécation à froid. A notre avis, il faut opérer sur des sérums très

limpides, faute de quoi il subsiste un louche dont on se débarrasse difficilement, mais reconnaissons que nous avons presque toujours opéré sur des plasmas héparinés, ce qui n'est pas une solution très heureuse pour clarifier un plasma : au risque en effet de heurter une conception bien établie du rôle clarifiant de l'héparine, nous devons ici distinguer entre l'action pharmacodynamique, bien connue, évidente du rôle de l'héparine *in vivo* (test classique qui consiste à mesurer le degré de turbidité d'un sérum avant et après injection d'une petite quantité d'héparine) et l'action de l'héparine *in vitro* utilisée comme anticoagulant (où on note un phénomène inverse : le sérum et le plasma hépariné d'un même malade présentent une turbidité assez différente, le sérum étant le plus limpide).

L'auteur insiste sur la nécessité absolue d'ajouter les acides chlorhydrique et trichloracétique goutte à goutte, très lentement en agitant vigoureusement et d'observer au moins cinq minutes d'attente avant la centrifugation.

Quel que soit le matériau de départ (sérum ou plasma), la technique qui utilise une défécation à chaud (FAUVERT et BESSON) donne toujours un liquide surnageant parfaitement limpide. Une grande latitude est laissée par les auteurs pour le choix de la température, dont ils disent simplement qu'elle doit être inférieure à la température d'ébullition : en fait, 65° pendant quinze minutes suffisent en tubes non bouchés, car les pertes par évaporation sont pratiquement nulles.

— *Le réducteur* est l'hydroquinol dans l'une des techniques, mais c'est un réactif de mauvaise conservation, même à froid et à l'obscurité. La technique de BESSON préconise le sulfate d'hydrazine en solution, d'une excellente conservation même au jour et à la température ambiante du laboratoire.

— *Le tampon* est l'acétate de sodium ou l'acétate d'ammonium ; tous deux sont d'une excellente conservation.

*La bathophénantroline*, enfin, est un réactif pratiquement inaltérable : sa préparation, dont on trouvera le détail page 38, nécessite certaines précautions à bien connaître, faute de quoi le manipulateur s'expose à des accidents redoutables.

### III. — RÉSULTATS

Nous avons fait environ 70 dosages par les deux techniques : les résultats ont été parfaitement concordants, chaque fois que les défécats étaient limpides.

La pente des droites d'étalonnage est à peu près le double dans la technique de BESSON que dans celle de LEMONNIER (cf. le *graphique 1*, p. 36), conséquence logique du fait que pour une même quantité de fer on travaille sur un volume double dans la technique de LEMONNIER.

## 1) ETALONNAGE

Quel que soit le matériau de départ de la solution mère (corde à piano, sel de Mohr...), la coloration est vraiment spécifique et l'étalonnage donne une droite de pente variable selon la concentration des réactifs en présence. On ne saurait, par contre, trop insister sur la nécessité de faire l'étalonnage pour chaque série de dosages : l'expérience nous a appris, sans nous l'expliquer (!), que l'absorption variait dans des proportions non négligeables d'un jour à l'autre, à concentration égale de réactifs.

A titre d'exemple, voici les chiffres obtenus pour une concentration donnée avec les deux techniques :

|                                 | BESSON | LEMONNIER |
|---------------------------------|--------|-----------|
| Tube à 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ... | 0,150  | 0,080     |
| Tube à 1 $\mu\text{g/ml}$ ....  | 0,300  | 0,156     |
| Tube à 2 $\mu\text{g/ml}$ ....  | 0,600  | 0,310     |

Ces chiffres ont été obtenus à 535  $\text{m}\mu$  avec le spectrophotomètre « Unicam », type S.P. 600.

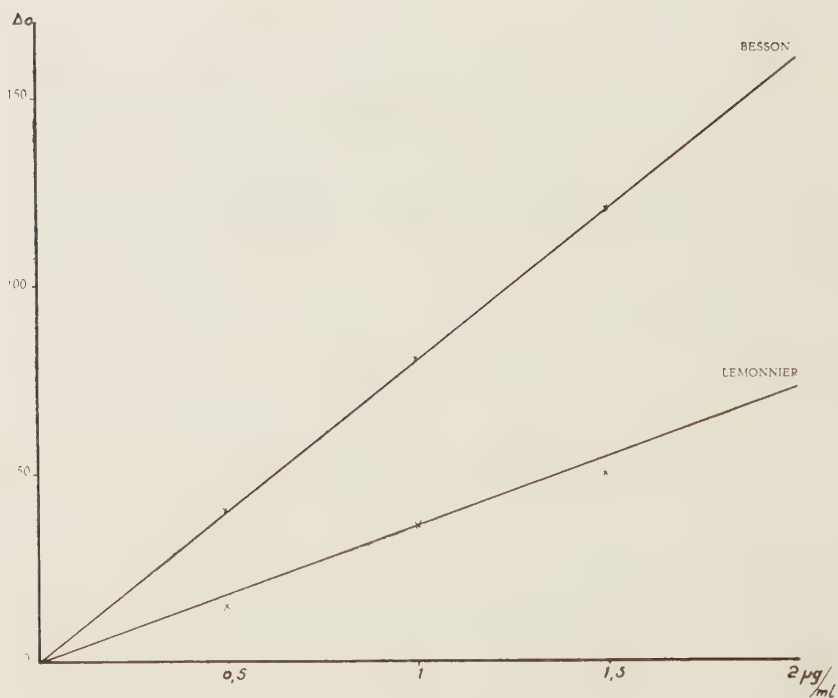
## 2) STABILITE DE LA COLORATION

Elle est remarquable. Nous avons fait l'expérience à maintes reprises de procéder à des lectures espacées de un, deux ou sept jours des mêmes tubes. Ces derniers avaient été volontairement abandonnés, bouchés sur la paillasse, c'est-à-dire à la lumière et à la température ambiante.

Nous donnons le tableau suivant à titre d'exemple :

|           | 11 janvier | 14 janvier | 18 janvier |
|-----------|------------|------------|------------|
| Gamme :   | 0,050      | 0,053      | 0,053      |
|           | 0,084      | 0,090      | 0,085      |
|           | 0,124      | 0,120      | 0,118      |
|           | 0,155      | 0,155      | 0,155      |
|           | 0,076      | 0,070      | 0,069      |
| Dosages : | 0,063      | 0,061      | 0,058      |
|           | 0,131      | 0,138      | 0,138      |
|           | 0,050      | 0,050      | 0,050      |

GRAPHIQUE 1



|                           | LEMONNIER | BESSON |
|---------------------------|-----------|--------|
| — 0,5 $\mu\text{g/ml}$ .. | 0,015     | 0,040  |
| — 1 » ..                  | 0,037     | 0,080  |
| — 1,5 » ..                | 0,050     | 0,120  |
| — 2 » ..                  | 0,072     | 0,160  |

## A. — DOSAGE DU FER SERIQUE

### • TECHNIQUE DE HEILMEYER-PLOETNER, MODIFIÉE PAR LEMONNIER

#### *Principe :*

Le fer est libéré de la sidérophiline par action de l'acide chlorhydrique. Après défécation trichloracétique,  $\text{Fe}^{+++}$  est réduit en  $\text{Fe}^{++}$  par un réducteur approprié.

$\text{Fe}^{++}$  donne ensuite avec la bathophénantroline, en milieu tamponné à pH 4,6, un complexe coloré en rose, qui se prête à une évaluation photométrique.

#### *Prélèvement :*

Sang recueilli dans un flacon spécialement lavé.

Pas d'anticoagulant.

Aiguilles en nickel ou en acier inoxydable.

*N.B.* : Des traces d'hémolyse ne perturbent pas le dosage.

#### *Matériel :*

Toute la verrerie doit être soigneusement débarrassée de toute trace de fer :

— lavage à l'eau chaude + savon ;

— rinçage à l'eau chaude ;

— immersion vingt-quatre heures dans un bain sulfo-nitrique (20 volumes de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  R.P. + 1 volume  $\text{HNO}_3$  R.P.). (Renouveler ce bain dès qu'il présente une coloration jaune trop importante) ;

— rinçage à l'eau distillée, puis bidistillée ;

— séchage à l'étuve, en évitant tout contact avec des objets métalliques.

*N.B.* : Le traitement n'est applicable que si l'on utilise une verrerie nouvelle. Les tubes de réaction mis en service pour des dosages antérieurs pourront être simplement rincés à l'eau bidistillée, par le *manipulateur lui-même*.

#### *Réactifs :*

1° *Eau bidistillée* : tous les réactifs devront être préparés avec cette eau bidistillée, dans des récipients exempts de traces de fer.

2° *HCl 6 N* :

— HCl Merck ..... 450 ml

—  $\text{OH}_2$  q.s.p. .... 1.000 ml

3° *Solution d'acide trichloracétique* pur à 20 g pour 100 ml.

4° *Solution d'acétate de sodium R.P.* ( $\text{CH}_3\text{COONa}$  3  $\text{OH}_2$ ) : 50 g pour 100 ml.

Le titre de ces réactifs doit être ajusté puis contrôlé l'un par rapport à l'autre.

5° *Solution d'hydroquinol à 2 %* : faire dissoudre en chauffant légèrement au bain-marie.

Acidifier avec une goutte de  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{N}$ .

Renouveler le réactif dès qu'il se colore.

6° *Solution de bathophénantroline sulfonée à 0,1 %, préparée à partir de la diphenyl-4-7-phénantroline-1,10* (British Drug House Ltd).

*Attention :* La préparation de ce réactif est *dangereuse* ; opérer avec des *gants* de caoutchouc, des *lunettes* et sous une hotte.

Toute la verrerie utilisée pour cette préparation doit être exempte de fer.

Dans un tube en pyrex, introduire 100 mg de bathophénantroline, puis ajouter, en opérant sous la hotte, 0,5 ml d'acide chlorosulfonique (chlorhydrine sulfurique Prolabo) à l'aide d'une *propipette*.

Faire bouillir doucement pendant trente secondes sur la veilleuse d'un Bunsen. Refroidir.

Introduire 10 ml d'eau distillée dans un récipient en pyrex et *ajouter le contenu du tube très doucement*. Rincer le tube.

Mélanger.

Chauffer cinq minutes au bain-marie bouillant pour dissoudre le précipité, et transvaser dans une fiole jaugée de 100 ml.

Ajouter NaOH à 15 % goutte à goutte jusqu'à pH 4 (papier pH).

Compléter à 100 ml.

7° *Solution étalon de fer à 500 µg/ml :*

|                                                                                                                                                              |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| — Sulfate de fer et d'ammonium R.P. $[\text{Fe SO}_4 (\text{NH}_4)_2 \text{ SO}_4 \cdot 6 \text{ OH}_2]$ non effleuri (et sans dessiccation préalable) ..... | 875 mg |
| — HCl 6 N .....                                                                                                                                              | 0,5 ml |
| — Eau bidistillée (Q.S.P.) .....                                                                                                                             | 250 ml |

8° *Solution diluée de fer à 4 µg/ml.* Au moment de l'emploi, mesurer :

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| — Solution de fer à 500 µg/ml ..... | 2 ml   |
| — Eau bidistillée (Q.S.P.) .....    | 250 ml |

### *Technique :*

Dans un tube à centrifuger, mesurer :

|                                          |        |
|------------------------------------------|--------|
| — Sérum .....                            | 3 ml   |
| — HCl 6 N .....                          | 1,5 ml |
| — $\text{CCl}_3\text{COOH}$ à 20 % ..... | 3 ml   |

Agiter à l'aide d'un petit agitateur.

Attendre dix minutes et centrifuger à grande vitesse.

*N.B. :* Le centrifugat doit être parfaitement limpide. S'il y a encore un trouble, même après une nouvelle centrifugation, mettre le tube en glacière pendant quelques heures et centrifuger à nouveau.

|                                        | Dosage | Témoin | 2 µg | 4 µg | 6 µg |
|----------------------------------------|--------|--------|------|------|------|
| Défécât .....                          | 5      | 0      | 0    | 0    | 0    |
| Sol. Fer 4 µg/ml .....                 | —      | —      | 0,5  | 1    | 1,5  |
| Eau bidistillée .....                  | —      | 2      | 1,5  | 1    | 0,5  |
| HCl 6 N .....                          | —      | 1      | 1    | 1    | 1    |
| $\text{CCl}_3\text{COOH}$ à 20 % ..... | —      | 2      | 2    | 2    | 2    |
| Acétate de Na à 50 % ..                | 2,5    | 2,5    | 2,5  | 2,5  | 2,5  |

|                                            |         |         |         |         |         |
|--------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <i>Agiter soigneusement tous les tubes</i> |         |         |         |         |         |
| Hydroquinol .....                          | 5 gtes  | 5 gtes  | 5 gtes  | 5 gtes  | 5 gtes  |
| <i>Agiter soigneusement tous les tubes</i> |         |         |         |         |         |
| Bathophénantroline .....                   | 15 gtes | 15 gtes | 15 gtes | 15 gtes | 15 gtes |
| Acétate Na à 50 % Q.S.P.                   | 10 ml   |         |         |         |         |

Lire après 1 h 30 à 535 m $\mu$  au spectrophotomètre en cuve de 1 cm.

Faire le zéro sur le témoin (la coloration reste stable 2 h 30 environ).

Tracer la courbe de référence et placer la valeur du dosage.

Fer sérique en  $\mu\text{g} \%$  =  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de fer dans 10 ml de solution finale  $\times 50$ .

- TECHNIQUE DE R.J. HENRY, Ch. SOBEL ET N. CHIAMORI,  
MODIFIÉE PAR R. BESSON

### Réactifs :

- 1° Acide trichloracétique à 20 %.
  - 2° Acétate d'ammonium cristallisé à 50 %.
  - 3° Solution aqueuse saturée de sulfate d'hydrazine.
  - 4° Solution aqueuse de bathophénantroline (cf. technique précédente).
  - 5° Solution tirée de fer (à 280  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (cf. technique précédente).
- A diluer au 1/100<sup>e</sup> au moment de l'emploi.

### Technique :

1° *Défécation.* — Dans un tube à centrifuger :

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| — Sérum .....                         | 2 ml   |
| — Eau distillée .....                 | 2,5 ml |
| — Acide trichloracétique à 20 % ..... | 1,5 ml |

Les tubes sont chauffés au bain-marie au voisinage de l'ébullition : on agite avec un agitateur pour éviter les pertes par projection ; laisser refroidir et centrifuger 5 minutes.

Mesurer dans un tube de lecture colorimétrique 4 ml ou 2 ml du liquide limpide surnageant le précipité.

*Blanc :* mesurer dans un tube identique :

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| — Eau distillée .....                 | 3 ml |
| — Acide trichloracétique à 20 % ..... | 1 ml |

ou la moitié de ces volumes.

2° *Gamme d'étalonnage :*

| <i>Solution Stock<br/>diluée au 1/100<sup>e</sup></i> | <i>Eau<br/>distillée</i> | <i>Acide trichloracétique<br/>à 20 %</i> | <i>Titre<br/>correspondant</i> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|
| 0,25 ml                                               | 2,75 ml                  | 1 ml                                     | 52,5 $\mu\text{g}$             |
| 0,50 ml                                               | 2,50 ml                  | 1 ml                                     | 105 $\mu\text{g}$              |
| 1 ml                                                  | 2 ml                     | 1 ml                                     | 210 $\mu\text{g}$              |
| 2 ml                                                  | 1 ml                     | 1 ml                                     | 420 $\mu\text{g}$              |

3° *Coloration*. — Aux tubes blanc, sérum, gamme, ainsi préparés, on ajoute pour un volume de 4 ml :

|                                                 |         |
|-------------------------------------------------|---------|
| — Solution d'acétate d'ammonium .....           | 0,35 ml |
| — Sulfate d'hydrazine en solution saturée ..... | 0,30 ml |
| — Solution de bathophénantroline .....          | 0,40 ml |

Agiter, laisser reposer vingt minutes ; lire la densité optique à 535  $m\mu$ .

#### MODIFICATIONS APPORTÉES DANS CE TRAVAIL

1° Nous avons le plus souvent opéré sur plasma et non sur sérum, ceci pour des raisons de temps ; nous avons préalablement effectué quelques dosages simultanément sur sérum et sur plasma sans jamais trouver de différences. Beaucoup d'auteurs ont d'ailleurs signalé cette possibilité depuis longtemps.

2° Lors de la défécation, la température de 65° s'est montrée amplement suffisante pour obtenir un défécât clair.

3° La coloration a été effectuée sur 3 ml de centrifugat, correspondant à 1 ml de plasma. Nous rajoutons, pour obtenir un volume final de 4 ml, 1 ml d'un mélange de :

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| — Eau distillée .....               | 4,5 p. |
| — Acide trichloracétique 20 % ..... | 1,5 p. |

de telle sorte que les conditions de pH sont respectées.

#### AVANTAGES ET INCONVENIENTS

En faveur de la technique de LEMONNIER plaident :

- d'une part la défécation à froid ;
- d'autre part l'étendue de la gamme, grâce à quoi on peut sans modifier la prise d'essai faire des sidérémies égales et même supérieures à 400  $\mu g$  %.

Par contre, la limpidité du défécât n'est pas toujours satisfaisante, mais nous croyons savoir qu'un palliatif a été récemment apporté par l'auteur : séjour à l'étuve à 37° pendant un temps déterminé. Nous n'avons pas eu personnellement l'occasion d'essayer cette variante.

Les avantages de la technique de BESSON sont :

- d'une part la parfaite limpidité du défécât, même si le matériau de départ est très opalescent.
- d'autre part la plus grande sensibilité due au fait que la coloration s'effectue sur un petit volume, si bien que cette technique est plus à conseiller pour l'étude des hyposidérémies (et des sidérémies normales naturellement).

## B. — TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons utilisé une technique avec défécation, car trop souvent le plasma présentait une turbidité telle qu'une méthode rapide à la terpyridine nous était interdite. En définitive, c'est la technique de BESSON qui a eu notre préférence, non pas, nous l'avons déjà dit, pour une question d'exactitude, les deux techniques donnant des résultats concordants, et reproductibles, mais pour une raison de sensibilité et de rapidité.

### • PRÉCAUTIONS

a) Verrerie : elle sera immergée au moins vingt-quatre heures dans un mélange de :

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| — $\text{H}_2\text{SO}_4$ Merck ..... | 20 vol. |
| — $\text{HNO}_3$ Merck .....          | 1 vol.  |

puis on procède à :

- 1 rinçage à l'eau courante
- 2 rinçages à l'eau permutée ou distillée
- 2 rinçages à l'eau bidistillée

b) Matériel à prélèvement :

- Aiguilles à plateau en alliage Ni-Cr.
- Les tubes seront lavés selon le protocole décrit au paragraphe précédent. Pour le bouchage, on utilisera le caoutchouc ou le plastique.

### • PRÉLÈVEMENTS

Nous avons procédé à la détermination des sidérémies en nous plaçant dans les conditions, toujours identiques, préconisées par HEMMELER et ses collaborateurs.

Les prises de sang ont été effectuées entre 8 heures et 9 heures 30, le matin, chez un sujet qui ne s'était pas encore levé. Le plus souvent, le malade était à jeun, comme nous l'avions demandé, mais cette condition n'a pas toujours été respectée pour des raisons de discipline intérieure : de nombreux auteurs ayant démontré que le jeûne, en matière de sidérémie, ne présente pas d'avantage, nous avons parfois travaillé sur des plasmas opalescents.

Le sang était recueilli dans des tubes « Pyrex » renfermant une goutte d'héparine ; ce qui permet de procéder immédiatement à la centrifugation. Encore faut-il s'assurer que l'héparine utilisée est exempte de fer et ne pas trop s'illusionner sur les qualités clarifiantes *in vitro* de cet anticoagulant.

Simultanément, on recueillait 2 ml de sang sur Wintrobe afin de procéder à une numération des globules blancs et au calcul de la concentration globulaire hémoglobinique moyenne.

L'interrogatoire, au moment du prélèvement, recherchait les facteurs extrinsèques susceptibles de retentir sur la sidérémie : insomnie, génératrice d'hyposidérémie (nous y reviendrons), transfusions sanguines récentes (moins de six mois) dont on sait qu'elles élèvent le fer plasmatique, médication martiale...

● VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA SIDÉRÉMIE ET LEURS CAUSES

L'attention doit être attirée sur l'importance des écarts physiologiques de la sidérémie, d'une part au cours du nycthémère, d'autre part à la suite de différentes circonstances telles que la fièvre, l'effort musculaire violent...

— La sidérémie est plus élevée le matin que le soir chez l'individu normal.

— Cette variation, qui ne souffre pas d'exception, est le fait, non d'une influence extérieure, mais du rythme de vie du sujet. La preuve nous en est fournie par les travailleurs de nuit (infirmières de veille, par exemple) dont la sidérémie est plus élevée le soir, donc avant le travail, qu'à l'aube.

— Le sommeil est bien l'élément responsable, car une « nuit blanche », agitée, entraîne un abaissement de la sidérémie.

— Les causes de ces variations ont été la base de nombreuses hypothèses :

« A la vagotonie du matin, correspondrait un fer sérique relativement élevé, et à la sympathicotonie du soir, une sidérémie basse. » (HEMMELEK.)

Cette hypothèse fut infirmée, car les tentatives pour reproduire par les sympathicolytiques les variations de cette sidérémie ont échoué. De même, le rôle de l'histamine, un moment suspectée, n'a pas été retenu. On a également éliminé le rôle possible des variations du taux des protéines (le fer étant véhiculé par la sidérophiline).

En revanche, HEMMELEK pense à l'influence possible des variations de pH dont on sait le rôle déterminant, quand il dévie vers l'acidité, sur la dissociation du complexe fer-protéine.

---

### CHAPITRE III

## EXPOSE DES RESULTATS

---

### I. — PRÉCAUTIONS

Nous nous sommes efforcés d'éliminer les principales causes d'erreur qui surviennent soit pour des raisons inhérentes au prélèvement lui-même, soit pour des causes qui relèvent du malade.

Les variations nycthémérales de la sidérémie imposent, nous l'avons vu, un prélèvement à une heure fixe, ou tout au moins dans un laps de temps qui n'excède pas une heure.

Il faudra, en outre, veiller à opérer le prélèvement avec un matériel qui n'apporte pas de fer et de stocker le sang dans des tubes lavés avec les précautions d'usage.

### II. — PROTOCOLE

1° Nous nous sommes attachés à éliminer des causes connues d'hyposidérémie :

a) Une anémie d'origine toxique ou médicamenteuse, mais c'est un cas d'exception que nous n'avons pas rencontré.

b) Une anémie hypochrome : pour éliminer un tel syndrome responsable d'un taux de fer très abaissé, nous avons confronté, pour chaque malade, les résultats de l'hématocrite, de la numération globulaire, de l'hémoglobininémie et finalement évalué la concentration globulaire hémoglobinique moyenne.

c) La leucocytose : on sait qu'à une hyperleucocytose correspond très souvent, sinon toujours, une hyposidérémie. Aussi avons-nous, pour chaque malade, procédé à une numération des leucocytes.

d) La température : l'hyperthermie est très souvent accompagnée d'une baisse du fer sérique.

En fait, chez tous les malades qui ont subi un prélèvement, un

traitement par les antibiotiques avait été institué depuis plusieurs jours : température et leucocytose étaient normales ou subnormales.

2° Chaque fois que les circonstances le permirent, il a été procédé à une petite enquête sur la maladie elle-même.

Nous avons noté le type histologique du néoplasme, son étendue, les métastases éventuelles, les adénopathies satellites. L'enquête portait aussi sur les modalités révélatrices du cancer, l'ancienneté de la maladie, les antécédents pulmonaires.

Le mode évolutif, aigu, moyen ou lent, ainsi que le traitement, terminait la fin de notre résumé d'observation.

La fiche ci-dessous reproduit le modèle dont nous nous sommes servis pour chaque malade au cours de ce travail (page 45).

3° Pour la clarté de l'exposé, nous n'avons pas, dans les tableaux suivants, consigné tous les renseignements recueillis sur cette fiche. La concentration globulaire hémoglobinique moyenne, par exemple, normale ou subnormale dans tous les cas, n'a pas été reportée sur ces tableaux. De même, la dysacromélie rencontrée seulement un petit nombre de fois au cours de notre travail, n'a pas été consignée dans nos tableaux, car elle ne nous a pas paru être en relation directe avec le sujet traité.

### III. — RÉSULTATS PROPREMENT DITS

• LE PREMIER TABLEAU montre les sidérémies obtenues chez des cancéreux reconnus : 20 fois sur 35, la sidérémie est inférieure ou égale à 80  $\mu\text{g } \%$ .

1° L'étude de la colonne n° 2 montre que la répartition en fonction de l'âge répond au fait habituellement noté que c'est entre quarante-cinq et soixante ans que survient le cancer avec la plus grande fréquence.

Mais il est à remarquer que sur 35 cancers, 4 sujets ont moins de quarante-cinq ans (dont 2 moins de quarante ans).

2° La troisième colonne nous montre, chaque fois qu'il a été possible de l'établir, le caractère primaire ou secondaire du cancer, ainsi que le type histologique :

- 8 fois sur 15, nous avons eu affaire à un cancer primitif et 5 de ces 8 cancers primitifs présentaient une hyposidérémie certaine ( $< 75 \mu\text{g } \%$ );
- 7 fois sur 15, il s'agissait de cancer secondaire et 4 fois le fer sérique était nettement perturbé ;
- quant au type histologique, voilà ce que nous avons observé : sur 4 épithéliomas différenciés matures, 2 fois la sidérémie est

normale ou subnormale, 2 fois elle est franchement abaissée. Dans 4 épithéliomas peu ou pas différenciés, la sidérémie n'est perturbée qu'une seule fois.

| NOM | PRENOM | SEXE | AGE |
|-----|--------|------|-----|
|-----|--------|------|-----|

1° ANATOMIE PATHOLOGIQUE

a) Primitif :

- épidermoïde
- anaplasique
- divers

b) Secondaire

c) Indéterminé

2° CARACTÈRES GÉNÉRAUX

a) Antécédent pulmonaire

b) Ancienneté de la maladie

c) Etat général et nutritionnel

d) Fièvre

e) Extension du néoplasme :

- petite
- moyenne
- étendue thoracique
- étendue + métastases

f) Dysacromélie

g) Divers

3° BIOLOGIE

Hématocrite

Hb

C.G.H.M.

G.B.

V.S.

Gazométrie

4° MODE ÉVOLUTIF

a) Aigu

b) Moyen

c) Lent

5° TRAITEMENT

a) Avant tout traitement

b) Après traitement par :

- antibiotiques
- corticoïdes
- moyens physiques (radio)
- chirurgie
- transfusion

TABLEAU I — CANCÉREUX

| <i>Nom</i> | <i>Age</i> | <i>Cancers</i><br>I ou II | <i>V.S.</i> | <i>Fer</i> | <i>Sexe</i> | <i>Ext.</i> | <i>Evolut</i> |
|------------|------------|---------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| Abd...     | 55         | I Epi. diff. mat.         | 129/135     | 55         | M           | ++          | ++            |
| Bre...     | 61         | I Nat. incon.             | 1/2         | 75         | M           | ++          |               |
| Sou...     | 63         | II K. col.                | 2/4         | 18         | F           |             | +             |
| Lia...     | 35         | I                         |             | 80         | M           | ++++        | ++++          |
| Ben...     | 67         | I Epi. diff.              |             | 45         | M           | ++          | ±             |
| Rig...     | 58         | I Epi. indiff. imm.       | 53/86       | 75         | M           | ++          |               |
| Rou...     | 32         | I Epi. k rat.             |             | 117        | M           |             |               |
| Sul...     | 60         | II Epid.                  |             | 169        | M           | +           |               |
| Dev...     | 47         | II                        | 5/15        | 87         | M           | +           |               |
| Las...     | 56         | Nat. incon.               | 1/4         | 125        | M           |             |               |
| Poi...     | 57         | I Epi. indif. k r.        | 6/14        | 195        | M           | +           |               |
| Pie...     | 62         | I Epi. dif. mat.          | 2/4         | 134        | M           | +           |               |
| Ulr...     | 51         | II                        |             | 37         | F           |             |               |
| Che...     | 54         | Nat. indif.               |             | 125        | M           | ++++        | ++            |
| Dray...    | 40         | II Ad nocarc.             | 85/116      | 37         | F           | +++         | ++            |
| Bra...     | 38         | Thymome ?                 |             | 18         | M           |             |               |
| Jou...     |            | II O. r nale              | 42/71       | 40         | F           | +           |               |
| Von...     | 54         | I Epid. immat.            | 48/79       | 60         | M           | +++         | ++            |
| Nic...     | 65         | II Epid. moyen dif.       |             | 190        | M           | +++         | ±             |
| Fle...     | 54         | I Epid. dif. mat.         | 13/80       | 100        | M           | +++         | ++            |
| Jou...     | 57         |                           | 7/25        | 55         |             |             |               |
| Jar...     |            |                           | et 82/120   | 80         |             |             |               |
| Czy...     |            |                           |             | 70         | F           |             |               |
| Mor...     |            |                           |             | 50         | M           | +++         | ++            |
| Hu...      | 50         |                           | 2/5         | 120        | M           | +           | +             |
| And...     | 50         |                           |             | 60         | M           |             |               |
| Deh...     | 55         | I Epid.                   |             | 190        | M           |             |               |
| Kle...     |            |                           |             | 150        | M           |             |               |
| Bro...     | 50         |                           |             | 72         | M           |             | +             |
| Moi...     | 55         |                           | 84/115      | 23         | M           | +           | +             |
| Did...     | 49         |                           | 70/103      | 63         | M           |             |               |
| Mal...     | 53         |                           | 35/80       | 50         | M           |             |               |
| Lou...     | 54         | Epi.  piderm.             | 92/117      | 100        | M           |             |               |
| Dum...     | 39         |                           | 113/126     | 92         | M           |             |               |
| Wac...     | 59         | Epi. anapl. grd. cell.    |             | 106        | M           | ++          | ++            |

• LE DEUXIÈME TABLEAU a été dressé en vue de permettre une comparaison entre les sujets cancéreux et des témoins : ces derniers, disons-le tout de suite, ne sont pas des sujets bien portants ; nous avons volontairement choisi des sujets traités en milieu hospitalier mais non cancéreux : 15 fois sur 50, l'hyposidérémie est manifeste ( $\leq 80 \mu\text{g} \%$ ), encore que la sidérémie à  $65 \mu\text{g} \%$  chez un enfant de six mois peut être considérée comme normale.

TABLEAU II — NON CANCÉREUX (TÉMOINS)

| <i>Nom</i>                       | <i>Sidérémie</i> | <i>Nom</i> | <i>Sidérémie</i> |
|----------------------------------|------------------|------------|------------------|
| Kun...                           | 27               | Voi...     | 43               |
| »                                | 97               | Bra...     | 50               |
| Chi...                           | 150              | Gau...     | 80               |
| Lor...                           | 63               | Nac...     | 111              |
| Sau...                           | 141              | Aft...     | 172              |
| »                                | 126              | De L...    | 70               |
| Sui...                           | 220              | Cle...     | 100              |
| Lem...                           | 200              | Fer...     | 73               |
| Lie...                           | 80               | Jou...     | 104              |
| Wac...                           | 106              | Lef...     | 123              |
| Tha...                           | 92               | Man...     | 116              |
| Zdr...                           | 117              | Pie...     | 135              |
| Bar...                           | 100              | Pas...     | 67               |
| Jea...                           | 192              | Pey...     | 127              |
| Nic...                           | 130              | Qui...     | 208              |
| Pro...                           | 42               | Lep...     | 178              |
| Mag...                           | 37               | Der...     | 125              |
| Deu...                           | 160              | Jul...     | 150              |
| Enf...                           | 65               | Reb...     | 150              |
| Sav...                           | 90               | Cof...     | 100              |
| Lac...                           | 114              | Bos...     | 150              |
| Sal...                           | 150              | Did...     | 20               |
| Bos...                           | 50               | Cop...     | 123              |
| Gen...                           | 65               | Pat...     | 316              |
| Ham...                           | 120              | Cor...     | 120              |
| <i>Total : 50 déterminations</i> |                  |            |                  |

• UN TROISIÈME TABLEAU comporte trois parties :

1° Le paragraphe I montre les sidérémies effectuées chez des cancéreux opérés depuis plus de six mois, revus à la consultation à titre de malades externes.

2° Le second paragraphe nous a permis d'étudier l'incidence éventuelle de l'intervention chez le cancéreux opéré : nous avons, dans

ce but, procédé à deux sidérémies : l'une vingt-quatre ou quarante-huit heures avant l'intervention, la seconde au cours du deuxième ou du troisième jour qui suit l'intervention.

3° Le troisième paragraphe est le pendant du précédent : il montre les sidérémies effectuées dans les mêmes conditions qu'au paragraphe 2, mais chez des malades opérés pour des affections pulmonaires non cancéreuses (tuberculose, pneumothorax spontané...).

Nous remarquons que les malades opérés depuis longtemps et dont l'état clinique est satisfaisant ont des sidérémies strictement normales.

Par contre, les deux derniers paragraphes montrent que des opérés au troisième jour, porteurs ou non d'un cancer bronchique, voit leur sidérémie abaissée d'une façon constante après l'intervention, que le fer sérique ait été normal ou bas avant l'opération.

Existe-t-il un autre caractère qui varierait simultanément avec la sidérémie chez l'individu atteint de cancer bronchique. Il y a lieu d'envisager tour à tour l'âge, le sexe, la vitesse de sédimentation, enfin l'extension du processus néoplasique.

#### AGE

Y a-t-il une corrélation entre la sidérémie et l'âge du malade atteint de cancer bronchique ? Le *tableau 1* représente dans la colonne 5 les sidérémies et dans la colonne 2 l'âge des sujets.

#### SEXE

Le *tableau n° 1* montre que sur 35 cancers, 30 sont du sexe masculin. Cinq seulement appartiennent au sexe féminin : ces derniers présentent tous une hyposidérémie très marquée.

#### VITESSE DE SEDIMENTATION

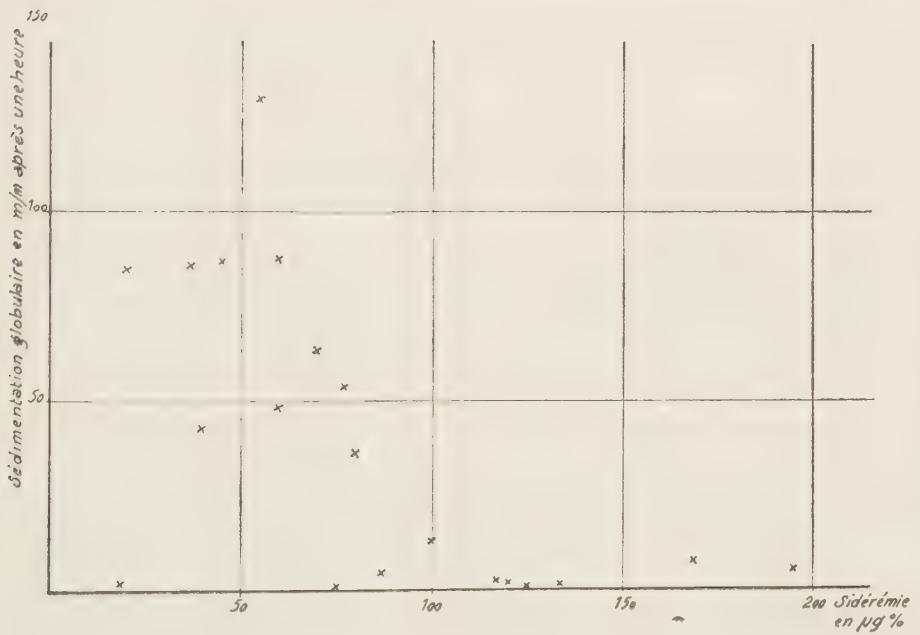
Le *graphique 2* représente les vitesses de sédimentation d'un groupe de malades dont les sidérémies étaient voisines : nous avons arbitrairement choisi d'étudier le rapport qui pourrait exister pour des groupes de sujets dont le fer sérique était compris entre 25 et 50  $\mu$ g, 50 et 75  $\mu$ g, 75 et 100  $\mu$ g.

#### EXTENSION ET EVOLUTIVITE DU NEOPLASME (*tableau 1*)

Nous avons, par convention, choisi d'apprécier ces deux caractères en croix, distinguant ainsi cinq stades (de 0 à + + + + +) correspondant à des stades d'évolutivité croissante.

## GRAPHIQUE 2

Etude comparative de la sidérémie et de la sédimentation globulaire



TABEAU III — SIDÉRÉMIES AVANT ET APRÈS  
INTERVENTION CHIRURGICALE (en  $\mu\text{g } \%$ )

|                                      | 48 heures<br>avant chirurgie | Date<br>d'intervention | 48 heures<br>après chirurgie | Longtemps<br>après |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------|
| 1) ANCIENS CANCEREUX                 |                              |                        |                              |                    |
| Rig...                               | 77                           | Janvier 1960           |                              | 119, puis 170      |
| Ro...                                |                              | Décembre 1957          |                              | 117                |
| La...                                |                              | Juillet 1959           |                              | 125                |
| Poi...                               |                              | Décembre 1960          |                              | 195                |
| Pie...                               |                              | Mars 1959              |                              | 80, puis 134       |
| Cory...                              |                              | Non op.                |                              | 116                |
| Sag...                               |                              | »                      |                              | 166                |
| Pu...                                |                              | »                      |                              | 180                |
| Kot...                               |                              | »                      |                              | 123                |
| 2) CANCEREUX                         |                              |                        |                              |                    |
| (Opérés entre juin et novembre 1961) |                              |                        |                              |                    |
| Dr...                                | 37                           |                        | 30                           |                    |
| Jo...                                | 40                           |                        | 36                           |                    |
| Vo... G...                           | 60                           |                        | 47                           |                    |
| Ni...                                | 236                          |                        | 63                           |                    |
| Fl...                                | 100                          |                        | 60                           |                    |
| Lho...                               | 240                          |                        | 40                           |                    |
| Vel...                               | 100                          |                        |                              |                    |
| Lac...                               | 114                          |                        |                              |                    |
| Sal...                               | 150                          |                        |                              |                    |
| 3) NON CANCEREUX                     |                              |                        |                              |                    |
| Tha...                               | 228, puis 92                 |                        | 103                          |                    |
| Zdt...                               | 117                          |                        | 56                           |                    |
| Nic...                               | 130                          |                        | 75                           |                    |
| Pro...                               | 42                           |                        | acc.                         |                    |
| Mag...                               | 37                           |                        | 35                           |                    |
| Deu...                               | 160                          |                        | 45                           |                    |

L'évolutivité n'a pu être étudiée que chez 12 malades, inopérables, les autres sujets ayant, aussitôt le dépistage fait, été dirigés en milieu chirurgical.

Une remarque s'impose : ce n'est pas chez le malade où le néoplasme évolue d'une façon très rapide, ou chez qui le cancer a envahi la presque totalité du médiastin, avec des adénopathies satellites très importantes, que la sidérémie est notoirement abaissée. Certes, le nombre de cas de cette espèce est ici restreint, mais c'est le contraire qui apparaît : 4 fois sur 7, en effet, les sidérémies effectuées dans ce type évolutif de cancer étaient normales !

- *Existe-t-il une corrélation entre l'hyposidérémie et les différents facteurs précédemment envisagés ?*

#### 1° AGE

Il est banal de rappeler que c'est entre quarante-cinq et soixante ans que survient le cancer bronchique avec la plus grande fréquence. La courbe de répartition le montre.

Rien, par contre, ne nous autorise à faire état d'un lien quelconque entre l'âge des sujets cancéreux et leurs sidérémies ; il semble que l'hyposidérémie soit sous la dépendance du syndrome cancéreux sans que l'âge du sujet intervienne.

#### 2° SEXE

La fréquence de l'hyposidérémie au cours du cancer bronchique primitif est actuellement plus élevée chez l'homme que chez la femme, conséquence logique qui tient à la plus grande survenue de ce cancer dans le sexe masculin.

Si ultérieurement le néoplasme bronchique atteint les deux sexes avec une égale fréquence, il est raisonnable de penser que l'hyposidérémie sera aussi souvent constatée chez l'homme que chez la femme.

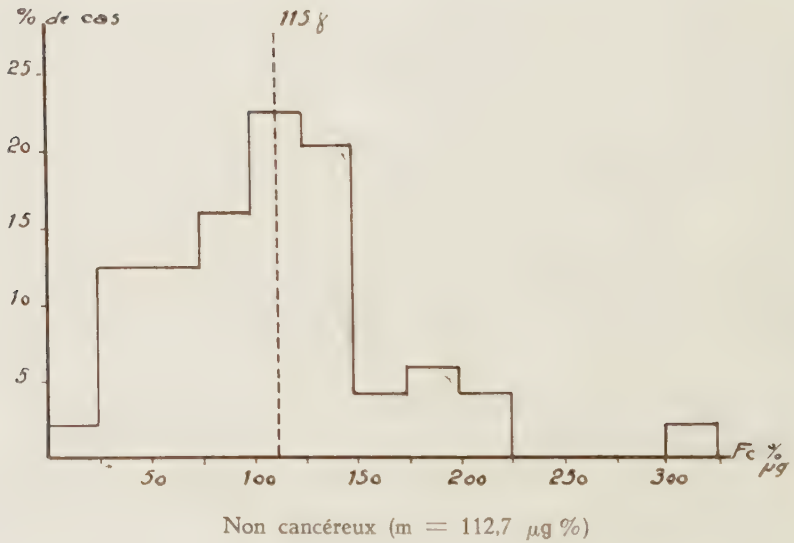
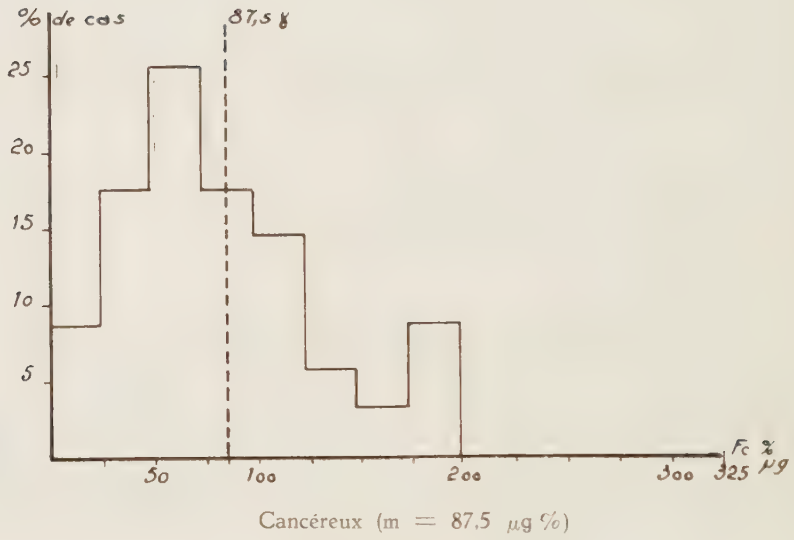
Remarquons cependant que lorsqu'un processus malin, secondaire, atteint les bronches de la femme, l'hyposidérémie est d'emblée très marquée : le fer est alors véritablement effondré (de 10 à 50  $\mu\text{g } \%$ ).

#### 3° VITESSE DE SÉDIMENTATION

De l'étude du *graphique 2*, il ressort :

— à un fer sérique normal correspond une sédimentation globale normale ;

GRAPHIQUE 3 : Sidérémies moyennes



- à une vitesse de sédimentation très accélérée correspond une hyposidérémie importante ;
- mais il n'est pas exceptionnel de voir une sidérémie très basse avec une sédimentation normale.

Et ce sont précisément ces cas où la sidérémie peut, à notre avis, constituer un argument en faveur d'un diagnostic.

#### 4° TUMEUR PRIMITIVE OU SECONDAIRE

Il est vain, en l'état actuel de nos connaissances, de vouloir établir un quelconque parallélisme entre la sidérémie et le caractère primitif ou secondaire du cancer.

Tout au plus avons-nous relevé d'une façon constante une hyposidérémie très marquée dans les rares cas de métastases bronchiques ou pulmonaires chez la femme ; cette constatation biologique ne présente plus aucun intérêt diagnostique à ce moment.

Des travaux antérieurs n'avaient pas plus réussi à établir une différence entre l'hyposidérémie du néoplasme primitif ou secondaire ; voici les sidérémies observées, par d'autres auteurs, chez des cancéreux \* :

| K I  |      | K II |      |
|------|------|------|------|
| 129  | µg % | 38,8 | µg % |
| 35   | »    | 62   | »    |
| 62,5 | »    | 34,5 | »    |
| 53,5 | »    | 116  | »    |
| 55   | »    | 34,6 | »    |
| 79   | »    | 75   | »    |
| 44,1 | »    | 37,5 | »    |
| 49,3 | »    |      |      |

#### 5° TYPE HISTOLOGIQUE

Nous avons essayé de trouver une corrélation entre l'hyposidérémie et le type histologique du cancer : nous nous sommes demandés si les processus cancéreux les plus redoutables (du type anaplasique, entre autres) n'avaient pas un retentissement biochimique qui aurait permis un « classement » du cancer par un syndrome biologique en rapport avec le type histologique... et peut-être même de suivre son évolution.

Cette tentative s'est révélée vaine.

---

(\*) *Journal of Clinical Investigation*, novembre 1956, p. 1248.

## 6° EXTENSION ET ÉVOLUTIVITÉ

L'extension du cancer s'accompagne-t-elle d'un retentissement biochimique important dont la sidérémie serait un des reflets ?

Certains auteurs ont écrit que la concentration plasmatique en fer baissait d'autant plus que la tumeur se développait \*.

L'examen des résultats exposés ci-dessus ne montre pas de parallélisme entre l'extension tumorale et la sidérémie. Bien plus, il apparaît que dans les cancers très évolués, à la phase terminale avec envahissement de tout un hémithorax, aucune modification sensible du fer ne soit à signaler.

Ceci infirme l'opinion émise par les auteurs et se trouve confirmée par d'autres auteurs dont BARIÉTY et GAJDOS.

Il en est de même de l'évolutivité du cancer. A plusieurs reprises, au cours d'une évolution très rapide, le fer sérique a été trouvé normal ou subnormal. La vitesse de sédimentation était, elle aussi, contre toute attente, modérément accélérée, alors qu'une sédimentation à 100 mm ou 120 mm à la première heure n'eut pas constitué une surprise, compte tenu de l'état clinique et des clichés radiologiques des malades.

## IV. — HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

Quelle est la cause de l'hyposidérémie dans le cancer broncho-pulmonaire ?

Plusieurs hypothèses peuvent être, *a priori*, envisagées : l'hyposidérémie est-elle spécifiquement liée à la présence de cellules tumorales ? ou, au contraire, n'est-elle qu'un des reflets de la maladie pulmonaire, inflammatoire ou infectieuse qui accompagne souvent le néoplasme bronchique ?

### 1° HYPOTHÈSES CONSIDÉRANT L'HYPOSIDÉRÉMIE SANS RAPPORT DIRECT AVEC LE PROCESSUS MALIN

a) Le développement d'une surinfection bactérienne peut-il être considéré comme la cause de l'hyposidérémie ?

En faveur de cette théorie plaide le fait que les suppurations prolongées, au même titre que beaucoup d'affections chroniques, s'accompagnent très souvent d'une hyposidérémie (LOCKE, MAIN, ROSBACH, en

(\*) *Journal of Clinical Investigation*, novembre 1956, p. 1248.

1932 ; THOENES et ASCHAFFENBURG, en 1934 ; STRANSKY...) et d'une hyposidérophilinémie : MM. BARIÉTY et GAJDOS trouvent une hyposidérémie associée à une hyposidérophilinémie chez 70 % environ « des malades atteints soit de cancer et dans la plupart des cas de cancer bronchique, soit d'un état infectieux, aigu ou chronique ».

En fait, l'élément infectieux a été volontairement dissocié du cancer dans ce travail. Tous les malades, dont les sidérémies sont mentionnées page 46, étaient apyrétiques et leur leucocytose était normale.

Sans nier le rôle possible d'une infection bactérienne fréquemment surajoutée au cancer, l'éléments infectieux est insuffisant pour expliquer, seul, l'hyposidérémie du cancer.

b) L'état inflammatoire, si fréquent au cours des affections néoplasiques, ne peut-il être tenu pour le *primum movens* de l'hyposidérémie observée chez les cancéreux ?

De nombreux auteurs (D. SOKHEGYU, H. SCHOLER, J. TRAUTSCH) ont attaché une grosse importance à l'élément biologique, sédimentation globulaire et surtout modifications électrophorétiques du sérum, stigmates d'une perturbation biologique dont l'hyposidérémie ne serait qu'une manifestation. Ces mêmes auteurs ont voulu pousser plus loin la spécificité du syndrome biologique en montrant que les fractions globuliniques perturbées variaient avec le siège du cancer. C'est ainsi que les  $\gamma$ -globulines seraient diminuées dans le cancer de la prostate, tandis qu'un cancer du sein entraînerait une élévation des  $\alpha_1$  et  $\gamma$ -globulines.

Pratiquement, il n'est pas exceptionnel de voir un néoplasme avéré évoluer avec une sidérémie abaissée et une sédimentation globulaire normale.

En outre, certains auteurs (BARIÉTY et GAJDOS) ont étudié l'influence de la médication anti-inflammatoire chez les cancéreux : la sidérémie est restée abaissée au même taux et avec une égale fréquence chez les sujets « traités » par les corticoïdes et ceux qui ne l'étaient pas ! Encore faut-il souligner l'intérêt qu'il y aurait dans ces cas à suivre parallèlement l'évolution de la vitesse de sédimentation et de la sidérémie.

Ainsi l'hypothèse « inflammatoire » semble impuissante à expliquer l'hyposidérémie fréquente observée dans le cancer bronchique.

c) Une troisième hypothèse vient à l'esprit : le cancer n'aurait qu'une responsabilité « atténuée » ; l'hyposidérémie ne serait-elle pas moins la conséquence du caractère malin de l'affection que de la localisation pulmonaire de la tumeur ?

Nous posons cette question, car le dosage systématique de la sidérémie semble, au cours d'affections broncho-pulmonaires aiguës et chroniques, montrer une diminution de la sidérémie statistiquement valable.

*Mécanisme* : outre l'infection, l'inflammation, on peut concevoir des modifications circulatoires, mais ceci n'a fait l'objet d'aucun travail.

S'agit-il d'une perturbation de la fonction pulmonaire d'hématose ?

Cette hypothèse de l'insuffisance respiratoire, cause de l'hypo-sidérémie, ne semble pas devoir être retenue, car, tant au cours du cancer bronchique que d'autres affections thoraciques, l'hyposidérémie n'apparaît pas proportionnelle à l'amputation des volumes et des débits ventilés, ni à l'hypoxémie ou à l'hypercapnie mesurées dans le sang artériel.

En conclusion, la localisation pulmonaire du processus tumoral ne nous semble pas expliquer l'hyposidérémie du cancer bronchique. Celle-ci apparaît, en effet, beaucoup plus fréquente qu'au cours des autres affections pulmonaires non néoplasiques. L'étude des résultats consignés dans les deux tableaux (pp. 46 et 47) montre que 20 fois sur 35 cancers du poumon, l'hyposidérémie est manifeste, et qu'au contraire des témoins choisis au hasard, dans les salles de pneumologie, ne présentent un abaissement du fer sérique que 15 fois sur 50.

L'élément néoplasique semble, au total, déterminant et conduit à examiner cette théorie plus en détail.

## 2° HYPOTHÈSES RECONNAISSANT A LA NATURE TUMORALE ET MALIGNE DE L'AFFECTION UNE INFLUENCE PRÉPONDÉRANTE SUR LE TAUX DE LA SIDÉRÉMIE

Un certain nombre d'arguments appuyés par de nombreux travaux milite en faveur de cette théorie.

a) MM. BARIÉTY et GAJDOS ont trouvé une hyposidérémie et une hyposidérophilinémie dans 65 à 70 % des cancers broncho-pulmonaires.

b) Plusieurs auteurs ont signalé depuis longtemps une hyposidérémie dans les cancers de toute localisation :

— KEIDERLING et SCHARPF, en 1953, publient une statistique d'après laquelle la moyenne de la sidérémie chez les sujets normaux (60 cas) est supérieure à 100  $\mu\text{g}$  %, alors que celle des sujets porteurs d'un cancer de siège varié est inférieure à 75  $\mu\text{g}$  %.

— HAMMAER et GLEICHMANN, en 1960, obtiennent des résultats à peu près semblables.

Dans une note parue dans *The Journal of Clinical Investigation* \*, les auteurs estiment que tant dans les néoplasmes primitifs que secondaires de toute localisation, l'hyposidérémie est retrouvée dans une proportion de 75 %.

En résumé, tumeur maligne et hyposidérémie coexistent souvent chez un même sujet.

Si le néoplasme est la cause de l'abaissement du fer sérique, par quel mécanisme la tumeur retentit-elle sur la sidérémie ?

- *Un mécanisme toxique* a d'abord été invoqué : la tumeur ne serait-elle pas à l'origine de la production d'un facteur hyposidérimiant ? Ceci reste à l'état de pure hypothèse sans aucun argument d'ordre expérimental pour l'affirmer ou l'infirmer.
- *Un mécanisme immunologique* a été proposé par WOHLFEIL et HETTCHE, mais ces auteurs ne proposent aucun schéma physio-pathologique précis et l'absence de preuves expérimentales ne permet pas de savoir quel crédit on peut accorder à cette hypothèse.

Pour prouver que l'abaissement du fer est bien en liaison étroite avec la présence de la tumeur, il est fondamental d'apprécier l'influence de l'exérèse sur la sidérémie. Il nous a semblé indispensable d'envisager séparément l'évolution post-opératoire immédiate et secondaire.

a) L'évolution post-opératoire immédiate peut, à première vue, sembler paradoxale : l'examen du paragraphe 2 (p. 50) montre que dans tous les cas, après thoracotomie, la chute du fer s'accroît. On peut invoquer une spoliation sanguine importante, mais tous ces malades ont vu leur déperdition sanguine immédiatement compensée ; en outre, tous les malades avaient reçu ou recevaient des antibiotiques : ils étaient apyrétiques et leur leucocytose était normale.

Nous avons procédé à des mesures identiques chez des « témoins », malades non cancéreux (paragraphe 3, p. 50) qui avaient, au départ, une sidérémie basse ou subnormale. Placés dans les mêmes conditions per et post-opératoires (même chirurgien, même établissement...), sous antibiothérapie avec un hémato-crite normal..., ces malades voient, dans les suites immédiates de l'intervention, une hyposidérémie s'installer ou s'aggraver.

Mais, dans ces conditions, c'est dans le choc opératoire lui-même qu'il faut rechercher l'origine de cette chute de la sidérémie. En effet, l'expérience nous a montré combien les conditions physiolo-

---

(\*) 1956, p. 1248.

giques influent sur la sidérémie d'un sujet normal : si, nous le savons, une « nuit blanche » suffit à abaisser considérablement le taux du fer sérique chez un sujet en bonne santé, que dire, au point de vue métabolique, chez un organisme fragilisé par la maladie, d'une intervention chirurgicale ? Cette théorie n'est pas nouvelle, et FELDTHUYSEN, LARSEN et LASSEN avaient déjà signalé le fait en 1953.

b) L'évolution post-opératoire du malade « guéri » est, elle, tout à fait en accord avec l'hypothèse selon laquelle la sidérémie voit son taux étroitement lié à l'évolution clinique du sujet, et l'examen du paragraphe 1 (p. 50) semble particulièrement démonstratif : tous les malades atteints de cancer broncho-pulmonaire, opérés depuis six mois ou plus et cliniquement guéris, présentent une sidérémie normale.

---

## CONCLUSIONS

---

I. — L'étude de l'hyposidérémie dans le cancer broncho-pulmonaire a été effectuée par deux techniques, d'inspiration classique, récemment modifiées : il s'agit de la technique de HEILMEYER et PLOETNER, modifiée par LEMONNIER, et de celle de HENRY, modifiée par BESSON.

Toutes les deux ont donné satisfaction : la première serait, cependant, plus indiquée pour l'étude des hémochromatoses ; la seconde, plus apte à l'étude des hyposidérémies.

II. — Cette étude a permis de rappeler les nombreuses causes d'erreur qui risquent de fausser le dosage du fer sérique.

Outre les précautions classiques à respecter quant au matériel de prélèvement, il n'est pas inutile d'insister sur les conditions physiologiques et biologiques susceptibles de modifier considérablement la valeur de la sidérémie (sujet pyrétique, anémié, insomniaque, variations physiologiques nycthémérales).

III. — Une hyposidérémie franche ( $\leq 80 \mu\text{g} \%$ ) a été rencontrée 20 fois sur 35 néoplasmes, tant primitifs que secondaires (soit 57,1 %).

Cette proportion est sensiblement identique à celle trouvée par d'autres auteurs dans le cancer bronchique et dans le cancer en général.

IV. — L'hyposidérémie est donc fréquente dans le cancer bronchique, elle est loin d'être constante. Plus de 40 % des cancers bronchiques, dans ce travail (entre 30 et 40 % chez d'autres auteurs), voient la maladie évoluer avec une sidérémie normale.

V. — La thoracotomie et, éventuellement, l'exérèse de la tumeur modifient la sidérémie : dans les suites immédiates de l'intervention, l'hyposidérémie s'accroît toujours. Le fait n'est pas particulier aux

thoracotomies pour cancer. Il s'observe après des interventions thoraciques de toute nature et, ce, même quand la sidérémie est normale au départ.

Dans les suites lointaines, au contraire, on observe chez les malades, cliniquement guéris, une sidérémie normale.

VI. — Cet abaissement du fer sérique dans le cancer broncho-pulmonaire entre dans le cadre des hyposidérémies sans hyposidérose.

Parmi les différentes fractions du pool ferrique, seule la sidérémie est abaissée.

Le fer fonctionnel n'est pas modifié, comme en témoigne l'absence d'anémie hypochrome.

Le fer de réserve, loin d'être diminué, augmente, car, dans ces conditions, le fer semble avoir une affinité accrue pour le système réticulo-endothélial.

VII. — L'hyposidérémie, dans le cancer broncho-pulmonaire, semble n'être qu'un cas particulier des hyposidérémies au cours des cancers de toute localisation.

De plus, de nombreuses affections broncho-pulmonaires non néoplasiques entraînent un abaissement du fer sérique.

---

Vu, le Doyen :  
BINET

Vu, le Président de Thèse :  
BARIETY

Vu et Permis d'imprimer,  
le Recteur de l'Académie de Paris :  
ROCHE

## BIBLIOGRAPHIE

---

- BARIÉTY (M.) et GAJDOS (A.). — Etude comparative du métabolisme du fer et de l'anémie au cours des cancers et des états infectieux. (*Le Sang*, 1960, XXXI, n° 8, 749.)
- Hyposidérémie et hyposidérophilinémie au cours des cancers et particulièrement au cours des cancers bronchopulmonaires (*Path. Biol.*, 1960, VIII, n° 8, 709.)
- CHOUHDURY (M.R.) et WILLIAMS (J.). — Iron absorption and gastric operations. (*Clin. Sci.*, 1959, 18, 527.)
- WILLIAMS (J.). — The effect of ascorbic acid on iron absorption in post-gastrectomy anaemia and achlorhydria. (*Clin. Sci.*, 1959, 18, 521.)
- HEMMELE (H.). — Le métabolisme du fer. (Paris, Masson édit., 1952.)
- DREYFUS (J.) et SCHAPIRA (G.). — Le fer, biochimie, physiologie, pathologie. (Paris, L'expansion scientifique française édit., 1958.)
- BEST (C.H.) et TAYLOR (N.). — The physiological basis of medical practice. (Londres, Baillere, Tyn dall, Cox édit., 1955.)
- POLONOVSKY (M.), BOULANGER (P.), SCHAPIRA (G.). — Pathologie chimique. (Paris, Masson édit., 1952.)
- HEILMEYER et PLOETNER. — Das Serumeisen und die Eisenmangel krankheit. (Iena, Fisher édit., 1937.)
- SOKHEIGI (D.), SCHOLER (H.) et TRAUTSCH (J.). — Die Verwertbarkeit des Serum-eisengehaltes und des Electrophorese für die Karzinomdiagnose. (*Praxis*, 1959, n° 48, 685. )
- KEIDERLING (W.) et SCHARPF (H.). — Über die klinische Bedeutung der Serum-kupfer und Serumeisenbestimmung bei neoplastischen Krankheitszustanden. (*Münsch. Med. Wochenschr.*, 1953, n° 95, 437.)
- HAMMER (O.) et GLEICHMANN (P.). — Sur la teneur du sang en fer, chez les can-céreux. (*Deutsche Gesundh.*, 1960, n° 15, 1658.)
- DEMULDER (R.). — Le fer. (*Arch. of Int. Med.*, 1958, 102, n° 2, 254.)

- NAJEAN (Y.). — Métabolisme du fer. (In BERNARD J.: Maladies du sang. Paris, Flammarion édit., mise à jour 1961.)
- BERNARD (J.) et BESSIS (M.). — Hématologie clinique. (Paris, Masson édit., 1958.)
- EDITH (H.), QUIMBY (S.), FEITELBERG, SILVER (S.). — Radioactive isotopes in clinical practice. (Philadelphie, Lea and Sebigier edit., 1958.)
- Report of the Nineteenth Ross Pediatric Research Conference.* — Metabolism and function of iron. (ALDRICH R.A. chairman, publié par Ross Laboratories, Columbus, Ohio. 1956.)
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .. .. .                                                 | 17 |
| Chapitre I. — MÉTABOLISME DU FER. ÉTAT DU FER DANS L'ORGANISME .. .. | 18 |
| — <i>Le fer intra-cellulaire</i> .. .. .                             | 19 |
| — <i>Le fer extra-cellulaire</i> . . . . .                           | 23 |
| Chapitre II. — TRAVAUX PERSONNELS .. .. .                            | 31 |
| — <i>Principe des techniques</i> .. .. .                             | 31 |
| — <i>Techniques utilisées dans ce travail</i> . . . . .              | 32 |
| — <i>Résultats</i> . . . . .                                         | 34 |
| Chapitre III. — EXPOSÉ DES RÉSULTATS . . . . .                       | 43 |
| — <i>Précautions</i> .. .. .                                         | 43 |
| — <i>Protocole</i> .. .. .                                           | 43 |
| — <i>Résultats proprement dits</i> .. .. .                           | 44 |
| — <i>Hypothèses pathogéniques</i> . . . . .                          | 54 |
| CONCLUSIONS .. .. .                                                  | 59 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                              | 59 |





